

Einfluss von Ausdauertraining auf die Insulinempfindlichkeit bei genetischer Prädisposition für hohe und niedrige körperliche Leistungsfähigkeit von weiblichen Ratten

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Caroline Maria Clanzett, geboren am 25.06.1993 in Apolda

Gutachter

1. Prof. Dr. Torsten Doerst
2. PD Dr. Marcus Franz
3. PD Dr. Karsten Lenk

Tag der öffentlichen Verteidigung: 15.01.2019

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	8
1.1 Diabetes mellitus.....	8
1.1.1 Insulinempfindlichkeit.....	9
1.1.2 Metabolisches Syndrom.....	10
1.2 Körperliche Leistungsfähigkeit.....	10
1.2.1 Ratten mit niedriger und hoher körperlicher Leistungsfähigkeit.....	11
1.2.2 Einfluss von Ausdauertraining.....	12
2 Ziele der Arbeit.....	14
3 Material und Methoden.....	15
3.1 Material.....	15
3.1.1 Versuchstiere	15
3.1.2 Geräte.....	15
3.1.3 Chemikalien	15
3.2 Methoden	16
3.2.1 Ausdauertraining.....	16
3.2.1.1 Kapazitätstest.....	16
3.2.1.2 Intervalltraining	16
3.2.2 Hyperinsulinämie, euglykämie Klemme.....	16
3.2.2.1 Implantation der Katheter	16
3.2.2.2 Vorbereitung der hyperinsulinämien, euglykämien Klemme	18
3.2.2.3 Ablauf der hyperinsulinämien, euglykämien Klemme	20
3.2.3 Organaufbereitung	21
3.2.3.1 Organentnahme	21
3.2.3.2 Probenaufbereitung.....	22
3.2.3.3 Blutprobenaufarbeitung	22
3.2.3.4 Bestimmung der spezifischen Aktivität aus den Spritzen 1, 2 und 4 ..	23
3.2.4 Datenverarbeitung und statistische Auswertung.....	23
4 Ergebnisse.....	24
5 Diskussion.....	35
6 Schlussfolgerung.....	44
7 Quellen- und Literaturverzeichnis	45
8 Anhang.....	49

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
aO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
Ba(OH) ₂	Bariumhydroxid
BZ	Blutzucker
C	Kohlenstoff
G	Genetik
G	Gramm
GIR	Glukoseinfusionsrate
GLUT	Glukosetransporter
H	Wasserstoff
H	Stunde
HCR	High capacity runner
HF	Herzfrequenz
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
I	Interaktion
Kg	Kilogramm
L	Liter
LCR	Low capacity runner
LV	Linker Ventrikel
M	Meter
Mg	Milligramm
Min	Minute
ml	Milliliter
Mmol	Millimol
Musculus Gastroc.	Musculus Gastrocnemius
n.s.	Nicht signifikant
O ₂	Sauerstoff
Rpm	revolutions per minute
S	Sekunde
SV	Schlagvolumen
T	Training

Tab.	Tabelle
TSST	Trier Social Stress Test
t-Test	Statistischer Test
Two way ANOVA	two-way analysis of variance, Statistischer Test
vO ₂	Venöse Sauerstoffsättigung
vO ₂ max	Maximale Sauerstoffverbrauch
ZnSO ₄	Zinksulfat
μl	Mikroliter

Zusammenfassung

Hintergrund

Einer der häufigsten Stoffwechselerkrankungen der Industrieländer ist Diabetes mellitus. Diese Erkrankung nimmt in der Mortalitätsstatistik den dritten Rang ein und betrifft ca. 4% der Bevölkerung. Sie charakterisiert eine Abnahme der Insulinempfindlichkeit, wodurch es ohne Behandlung zu einer verminderten Reaktion auf das Insulin kommt. Die daraus folgende Hyperglykämie stellt einen erheblichen Risikofaktor für Folgeerkrankungen wie arterielle Hypertonie, Arteriosklerose und vielen weiteren Herz-Kreislaufkrankungen dar. All diese Krankheiten können durch genetische Einflussfaktoren bedingt sein. Zudem hat die Genetik einen Einfluss auf den Phänotyp und auf die sportlichen Leistungsmöglichkeiten. Inwieweit die genetisch bedingte körperliche Leistungsfähigkeit durch Training gesteigert werden kann und wie sich dieses auf die Insulinempfindlichkeit auswirkt, wurde an weiblichen Ratten getestet.

Methode

Für den Versuch wurden weibliche Ratten mit hoher (HCR) und niedriger (LCR) körperlicher Leistungsfähigkeit verwendet, wobei beide Gruppen nochmals in Trainings- und Kontrolltiere aufgeteilt wurden. Das vierwöchige aerobe Intervalltraining wurde je 5 Tage die Woche absolviert. Alle Tiere wurden einen Tag vor der Durchführung der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme operiert, wobei die Zugänge für den Versuch geschaffen wurden. Falls die Klemme nicht durchgehend am wachen Tier möglich war, wurden die Tiere ab der ersten Blutentnahme in Narkose gelegt.

Ergebnisse

Beim Betrachten der Tiere wurden phänotypische Unterschiede deutlich. So sind die HCR kleiner und wogen weniger. In der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme fiel bei den LCR eine höhere Ganzkörperglukoseaufnahme während der basalen Phase auf. Die im Anschluss durchgeführte konstante Blutzuckereinstellung machte deutlich, dass diese Gruppe auch eine höhere Infusionsrate der 40%-Glukose im Vergleich zu den HCR benötigte. Als Reaktion auf das Insulin wurde eine gesteigerte Glykolyse bei HCR festgestellt. Die Glukoseaufnahme in allen getesteten Geweben war ebenfalls bei den HCR höher.

Im Training legten HCR bereits zu Beginn eine fast dreimal so lange Strecke zurück. Alle

trainierten Tiere konnten sich im Laufe des vierwöchigen aeroben Intervalltrainings ihre Laufleistung erhöhen, wobei die LCR eine etwas größere Leistungssteigerung im Vergleich zur Ausgangssituation hatten. Die körperliche Beanspruchung beeinflusste auch die Organe. Das Training reduzierte das Ovarfett bei allen Tieren. Die Herzmasse nahm vor allem bei HCR zu. Sowohl der basale Ganzkörperglukoseumsatz als auch die Glukoseinfusionsrate waren bei HCR höher. Auf das Insulin reagierten die trainierten HCR ebenfalls sensibler im Vergleich zu den trainierten LCR. Alle trainierten Tiere erhöhten die hepatische Glukosespeicherung, allerdings HCR mehr als LCR. Auch eine erhöhte Glukoseaufnahme ins Gewebe zeigte sich bei allen trainierten Tieren, wobei die Aufnahme besonders im Muskel- und Fettgewebe erhöht war. Auch hier reagierten HCR sensibler auf das Ausdauertraining.

Schlussfolgerung

Das Training verbesserte die Insulinempfindlichkeit sowohl bei hoher als auch bei niedriger genetisch prädisponierter Leistungsfähigkeit. Bei HCR hatte das Training einen größeren Einfluss auf die Insulinempfindlichkeit. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die genetisch bedingte körperliche Leistungsfähigkeit den Grundstein für die Insulinempfindlichkeit legt. Ausdauertraining kann die Insulinempfindlichkeit verbessern. Es ist jedoch nicht in der Lage, Unterschiede durch genetisch bestimmte Leistungsfähigkeit auszugleichen.

1. Einleitung

1.1 Diabetes mellitus

Die weltweit häufigste Stoffwechselerkrankung ist Diabetes mellitus, welche durch eine chronische Hyperglykämie charakterisiert wird (Herold 2014). Der Diabetes kann zu weiteren Stoffwechselerkrankungen und schließlich zu Organschäden führen. Ursachen für die reduzierte Glukoseverstoffwechselung können eine Störung der Insulinsekretion, der Insulinwirkung oder eine Kombination aus beidem sein (Netter 2014). Es gibt Diabetes mellitus Typ 1 (ca. 10 % der Diabetiker) und Diabetes mellitus Typ 2 (ca. 90 % der Diabetiker). Diabetes mellitus Typ 1 unterscheidet sich vom Typ 2 durch das Vorhandensein von einem absoluten Insulinmangel. Dieser wird durch einen autoimmunen Vorgang verursacht, welcher meist genetisch bedingt ist. Diabetes mellitus Typ 2 ist durch eine Insulinresistenz der Körperzellen mit relativer Hyperinsulinämie bedingt. Zuvor werden meist mehrere Stadien durchlaufen, die von einer regelrechten zu einer gestörten Glukosetoleranz führen. Der Körper versucht die abnehmende Insulinempfindlichkeit immer mehr durch die Freisetzung von Insulin zu ersetzen, bis schließlich die insulinproduzierenden Zellen erschöpft sind. Dadurch tritt eine Insulinmangelsituation ein (Abb. 1).

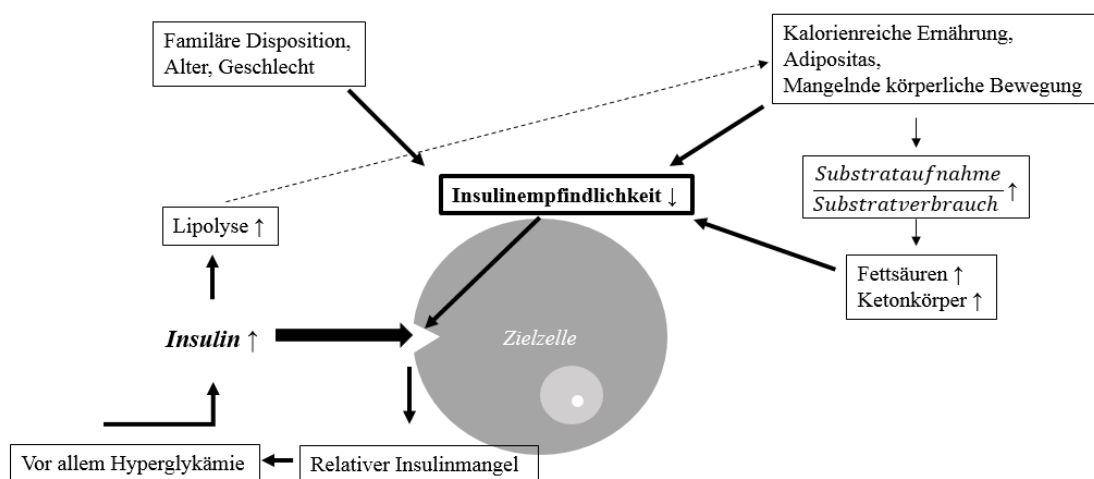


Abb. 1 Kreislauf der Beeinflussung der Insulinempfindlichkeit

Ursächlich für diese Form des Diabetes mellitus können Umwelt- aber auch genetische Faktoren sein. Zu den Umweltfaktoren gehören vor allem mangelnde körperliche Aktivität, Adipositas und eine hyperkalorische Ernährung. Daher wird in erster Linie versucht,

den Diabetes durch eine Lebensstilveränderung zu therapieren. Reichen die Ernährungs- und Bewegungstherapie nicht aus, erfolgt der Beginn der medikamentösen Therapie. Um genauere Zusammenhänge zu erkennen, wird der Einfluss der genetisch bedingten körperlichen Leistungsfähigkeit auf die Insulinempfindlichkeit untersucht. Dies ist wichtig für zukünftige Therapiekonzepte, da es ansonsten zu vaskulären und nicht vaskulären Komplikationen kommen kann. Nicht vaskuläre Erkrankungen sind z.B. Hautveränderungen wie die Necrobiosis lipoidica oder Infektionen. Vaskuläre Folgeerkrankungen lassen sich in Makro- und Mikroangiopathie unterscheiden (Netter 2014). Eine Makroangiopathie ist oftmals durch Arteriosklerose bedingt sind. Sie erhöht das Risiko für die Nierenarterienstenose, für die zerebrovaskuläre Insuffizienz sowie für die koronare Herzkrankheit. Die Mikroangiopathie erhöht das Risiko für die Glomerulosklerose, arterielle Hypertonie, diabetische Retinopathie und Neuropathie. Sowohl die Makro- als auch die Mikroangiopathie können zu schwerwiegenden Herzkreislauferkrankungen führen, welche in den Industrieländern die häufigste Todesursache sind. Daher spielt auch die Prävention des Diabetes mellitus eine wichtige Rolle bei der Vermeidung von Komplikationen.

1.1.1 Insulinempfindlichkeit

Ein wichtiger Einflussfaktor auf die Erkrankung an Diabetes mellitus Typ 2 ist die Insulinempfindlichkeit. Sie gibt an, wie gut die Körperzellen auf das Hormon Insulin reagieren. Je besser die Insulinempfindlichkeit ist, umso mehr Glukose wird als Reaktion auf Insulin in die Körperzellen aufgenommen. Aus einer reduzierten Insulinempfindlichkeit können nicht nur Diabetes mellitus, sondern auch arterielle Hypertonie und weitere Herzkreislauferkrankungen resultieren. Der Goldstandard für die Messung der Insulinempfindlichkeit ist die hyperinsulinäme, euglykämie Klemme. Dabei nutzt man radioaktiv markierte Glukosemoleküle zur Messung der Glukoseaufnahme in die Körperzellen. Die reduzierte Insulinempfindlichkeit kann durch die Änderung der Lebensbedingungen (bewusstere Ernährung, Steigerung der körperlichen Aktivität, etc.) beeinflusst werden. Wenn die körpereigene Insulinproduktion nicht mehr genügt, erfolgt die Einleitung der Insulintherapie.

Oftmals sind insulinresistente Patienten multimorbid. Fast die Hälfte aller multimorbiden Patienten leidet an einer Kombination aus drei der sechs häufigsten Erkrankungen. Diese sind Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörungen, chronische Kreuzschmerzen, Diabetes mellitus, Arthrosen und koronare Herzkrankheit (Peters 2014). Eine häufige Kombination aus diesen Erkrankungen stellt das Metabolische Syndrom dar.

1.1.2 Metabolisches Syndrom

Das Metabolische Syndrom ist keine eigenständige Erkrankung, sondern die Kombination aus verschiedenen Erkrankungen, welche das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen deutlich erhöhen. Dazu gehören Adipositas, eine Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie und Insulinresistenz oder Diabetes mellitus. Mindestens zwei Kriterien sollten für das Vorhandensein des Metabolischen Syndroms erfüllt sein.

Die Insulinresistenz kann eine Vorstufe des Diabetes mellitus Typ 2 sein. Eine Folge können erhöhte Insulinspiegel sein. Die Hyperinsulinämie steigert das Hungergefühl. Eine dauerhafte hyperkalorische Ernährung führt schließlich zur Adipositas, welche die Entwicklung einer Arteriosklerose zur Folge haben kann. Oftmals bemerken die Patienten, bis auf das Übergewicht, die Erkrankungen anfänglich nicht. Fast jeder vierte Mensch soll in Deutschland im Laufe seines Lebens am Metabolischen Syndrom erkranken. Ernährungs- und Bewegungstherapie sind auch hier die wichtigsten Gegenmaßnahmen, um das Risiko für Folgeerkrankungen zu reduzieren. Eine Bewegungstherapie in Form von Ausdauertraining steigert die Insulinempfindlichkeit. Sowohl das Ausdauertraining als auch die Insulinempfindlichkeit werden durch die körperliche Leistungsfähigkeit beeinflusst.

1.2 Körperliche Leistungsfähigkeit

Die körperliche Leistungsfähigkeit beschreibt die Fähigkeit, mit Muskeln physikalisch eine Arbeit vollrichten zu können (Knechtle 2002). Sie wird in intrinsischer und extrinsischer Leistungsfähigkeit unterschieden. Die intrinsische beschreibt die durch Genetik prädisponierte körperliche Leistungsfähigkeit, die extrinsische die erworbene körperliche Leistungsfähigkeit, z.B. durch Ausdauer- oder Krafttraining. Dabei ist die Energiebereitstellung eine Grundvoraussetzung, um Leistung erbringen zu können. Die benötigte Energie kann durch aerobe oder anaerobe Prozesse im Körper zur Verfügung gestellt werden. Körperliches Training im aeroben Bereich bietet die besten Voraussetzungen für eine optimale Muskelarbeit.

Durch körperliches Training wird eine Steigerung der extrinsischen körperlichen Leistungsfähigkeit erreicht. Eine Ursache dafür ist die Steigerung der kardiovaskulären Leistung unter anderem durch die Erhöhung der Pumpfunktion und die daraus resultierende Steigerung der maximalen Sauerstoffaufnahme. Statistisch gesehen steht dieser Wert im Zusammenhang mit dem Mortalitätsrisiko bei kardiovaskulären Erkrankungen (Sieljacks et al. 2016). Die Steigerung der extrinsischen körperlichen Leistungsfähigkeit führt zu

einer Steigerung der Insulinempfindlichkeit (Saengsirisuwan et al. 2002). Denn durch das körperliche Training wird die Dichte der Insulinrezeptoren und die Anzahl der Glukosetransporterproteins GLUT4 an den Zelloberflächen erhöht, wodurch die Glukoseaufnahme gesteigert wird (Tomasits und Haber 2016).

Bei Menschen kann man die intrinsische und extrinsische körperliche Leistungsfähigkeit nicht separieren. Damit beide Komponenten getrennt voneinander untersucht werden können, wurde das Rattenmodell der HCR und LCR (High- und Low- capacity- runner) gezüchtet. Durch dieses Modell kann man sowohl den intrinsischen als auch den extrinsischen Einfluss der körperlichen Leistungsfähigkeit auf die Insulinempfindlichkeit untersuchen.

1.2.1 Ratten mit niedriger und hoher körperlicher Leistungsfähigkeit

Die High- und Low- capacity- runner sind Ratten, die der Linie N:NIH (National Institutes of Health) entstammen. Sie wurden unter anderem nach den Vorgaben der Wissenschaftler Lauren G. Koch und Steven L. Britton divergiert, um den Zusammenhang zwischen der aeroben Kapazität und den Genexpressionen bestimmen zu können. Dafür wurden Ratten der Linie N:NIH im Alter von 11 Wochen auf dem Laufband getestet. Die Tiere mit der höchsten bzw. niedrigsten körperlichen Leistungsfähigkeit wurden selektiert und verpaart (Bye et al. 2008a). Auch die folgenden Generationen wurden nach hoher und niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit sortiert. Nach einigen Generationen zeigten sich zwischen den zwei Gruppen gesundheitliche Unterschiede. So stellte sich heraus, dass die Tiere mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit (LCR) ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben als die Tiere mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit (HCR). Bei LCR wurden höhere Blutdruckwerte und eine niedrigere maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) im Vergleich zu HCR gemessen (Bye et al. 2008b). Des Weiteren zeigten LCR Merkmale des Metabolischen Syndroms (Tab.1). Sie hatten zu hohe Blutzuckerwerte, erhöhte Blutfettwerte, Bluthochdruck und eine reduzierte Insulinempfindlichkeit. Daher haben die LCR ein höheres Risiko an Diabetes mellitus zu erkranken als die HCR.

Tab. 1 Kriterien des Metabolischen Syndroms bei Menschen und die Erfüllung der Kriterien bei LCR

Erkrankung	Vorgaben	LCR
Abdominelle Adipositas	Taillenumfang ≥ 94 cm (bei Männern) ≥ 80 cm (bei Frauen) oder BMI ≥ 30 kg/m ²	*
Triglyceride	> 150 mg /dl (1,7 mmol/l)	* erhöhte
HDL-Cholesterin	< 50 mg /dl bei Männern < 40 mg /dl bei Frauen	Blutfettwerte
Blutdruck	> 130 mmHg	*
Nüchtern – Plasmaglukose oder Diabetes mellitus Typ 2	> 100 mg /dl (5,6 mmol/l)	*

Kriterien des Metabolischen Syndroms und die Erfüllung der Kriterien bei LCR,
* = zutreffend (Bye et al. 2008a).

Durch die Erfüllung der Kriterien des Metabolischen Syndroms haben LCR zusätzlich ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Durch körperliches Training wird dieses Risiko reduziert. Die effektivste Form des körperlichen Trainings ist das Ausdauertraining.

1.2.2 Einfluss von Ausdauertraining

Für die Steigerung der extrinsischen körperlichen Leistungsfähigkeit bei HCR und LCR absolvieren die Tiere ein vierwöchiges aerobes Intervalltraining. In bereits bekannten Studien, in denen weibliche HCR und LCR ebenfalls ein aerobes Intervalltraining absolviert hatten (Bye et al. 2008b, Bye et al. 2008a), zeigte sich eine Steigerung der Stoffwechselrate. Bei LCR beeinflusste das Ausdauertraining das Krankheitsbild des Metabolischen Syndroms durch die Anpassung der Skelettmuskel. Diese machen fast die Hälfte des Körpergewichts aus und spielen eine wichtige Rolle im Metabolismus des Körpers. So konnte die β -Oxidation durch die Zunahme der Expression von dem Enzym Enoyl-CoA-Hydratase erhöht werden. Zusätzlich konnte bei beiden Gruppen die ATP-Produktion in den Skelettmuskeln gesteigert werden. Die maximale Sauerstoffaufnahme und die Endothelfunktion konnten ebenso verbessert werden. Die Ruhefrequenz und somit die Herzbelastung wurden verringert. Damit konnte durch das Ausdauertraining bei beiden Gruppen das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen gesenkt werden.

Bei Durchführung des Versuches bei männlichen HCR und LCR konnte in unserer Arbeitsgruppe bereits dokumentiert werden, dass das Ausdauertraining zu einem gesteigerten Glukoseverbrauch und somit zu einer Steigerung der Insulinempfindlichkeit führte.

Der Goldstandard zur Bestimmung der Insulinempfindlichkeit ist die hyperinsulinäme, euglykämie Klemme. Während bei der Durchführung des Versuches am Menschen keine Narkose benötigt wird, ist diese bei Ratten in der Regel notwendig. Jegliche Formen der Narkose beeinflussen jedoch den Glukosestoffwechsel. Zusätzlich zum Einfluss der Narkose steigt der Blutzuckerspiegel durch die postoperative Stressreaktion an. Denn durch Stress wird das Hormon Cortisol aus der Nebenniere freigesetzt, welches unter anderem die Glukoneogenese in der Leber und somit eine Hyperglykämie zur Folge hat. Sinkt der Cortisolspiegel wieder (z.B. in der Erholungsphase), folgt ein Rückgang der Hyperglykämie.

2 Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war es, den Einfluss von Ausdauertraining auf die Insulinempfindlichkeit bei genetischer Prädisposition für hohe und niedrige körperliche Leistungsfähigkeit zu untersuchen. Dafür wurden bei dem Versuch weibliche Ratten verwendet. Mit Hilfe des Rattenmodells für hohe und niedrige körperliche Leistungsfähigkeit konnte der Einfluss der intrinsischen und extrinsischen körperlichen Leistungsfähigkeit auf die Insulinempfindlichkeit getrennt voneinander betrachtet werden. So konnte sowohl der Einfluss durch die genetische Prädisposition als auch der Einfluss durch das vierwöchige aerobe Intervalltraining bestimmt werden.

Um die Beeinflussung des Glukosestoffwechsels zu vermeiden, wurden die Minimierung der Narkosedauer bzw. das Vermeiden von Narkose während der Durchführung der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme angestrebt. Des Weiteren wurden die Tiere bereits einen Tag vor Durchführung der Klemme operiert, um dem Tier Zeit zur Erholung von dem Eingriff zu geben. Durch die Reduktion der Narkosedauer und des postoperativen Stresses sollten deren Einflüsse auf den Blutzuckerspiegel minimiert bzw. vermieden werden.

3 Material und Methoden

3.1 Material

3.1.1 Versuchstiere

Für den Versuch wurden neunzehn weibliche Ratten verwendet, die der Linie N:NIH entstammen. Von diesen Tieren waren neun high-capacity-runner (HCR) und zehn low-capacity-runner (LCR), wobei von jeder Gruppe je vier Tiere trainiert wurden. Die Tiere waren durchschnittlich 17 Wochen alt. Genehmigt wurde das Experiment vom Land Thüringen unter der Versuchsnummer 22-2684-04-02-055/10.

3.1.2 Geräte

Geräte	Hersteller, Ort
Laufband, Animal Treadmill Exer 3	Columbus Instruments, Columbus (USA)
Rucksack, Katheter, Infusionsstäbe und Adapter	Instech, Plymouth Meeting PA (USA)
Perfusor	Parker Hannifin, Kaarst (Deutschland)
Blutzuckermessgerät, FreeStyle Lite	Abbott, Wiesbaden (Deutschland)
Szintillationszähler, LS 6500 Multipurpose Scintillation Counter,	Beckmann Coulter, Krefeld (Deutschland)

3.1.3 Chemikalien

Chemikalien	Hersteller, Ort
40%- Glukoselösung	B. Braun, Melsungen (Deutschland)
Humaninsulin, Insuman Rapid, 100IE/ml	Sanofi-Aventis, Frankfurt (Deutschland)
3-H-Glukose	PerkinElmer, Rodgau (Deutschland)
14-C-Desoxyglukose	PerkinElmer, Rodgau (Deutschland)

Heparin	Ratiopharm, Ulm (Deutschland)
Szintillationsflüssigkeit Ultima Gold	PerkinElmer, Rodgau (Deutschland)
Formiates Harz	Bio-Rad, München (Deutschland)

3.2 Methoden

3.2.1 Ausdauertraining

3.2.1.1 Kapazitätstest

Vor Beginn des Trainings wurde bei jedem Tier dreimal ein Kapazitätstest durchgeführt. Bei diesem Test liefen die Tiere an drei Tagen bis zur Erschöpfung auf dem Laufband. Während des Tests wurde nach dem 15 minütigen Einlaufen die Geschwindigkeit alle zwei Minuten um 1,8 m/s erhöht. Die Startgeschwindigkeit der LCR lag bei 4 m/s, die der HCR bei 13,0 m/s. Bei HCR wurde aus den drei maximal erreichten Geschwindigkeiten ein Mittelwert gebildet, bei LCR wurde der höchste Wert der Geschwindigkeit genommen. Von beiden Werten wurden vier Leistungsstufen abgezogen, um die hundertprozentige Leistung im aeroben Stoffwechsel zu ermitteln.

3.2.1.2 Intervalltraining

Das aerobe Intervalltraining fand über vier Wochen statt. Dabei wurden die Tiere an fünf Tagen die Woche trainiert. Die restlichen zwei Tage dienten der Regeneration. Begonnen wurde jeder Trainingstag mit dem Einlaufen, wobei das Tier für 15 Minuten bei einer Geschwindigkeit von 45% der aeroben Leistungsfähigkeit lief. Anschließend wurde das Tier im Wechsel für 8 Minuten bei 85% und für 2 Minuten bei 55% über eine Dauer von 90 Minuten trainiert. Bei Erschöpfung wurde das Training vorzeitig beendet. Konnte ein Tier 5 Trainingstage die 90 Minuten durchlaufen, wurde die Geschwindigkeit, die 100% der aeroben Leistungsfähigkeit entsprach, um 1,2 m/s erhöht.

3.2.2 Hyperinsulinämie, euglykämie Klemme

3.2.2.1 Implantation der Katheter

Am Tag des letzten Trainings wurden die Tiere operiert, um die Zugänge für die hyperinsulinämie, euglykämie Klemme zu schaffen. Dabei wurden die Tiere in eine Isofluran-

narkose gelegt und gewogen. Für einen sauberen Operationsbereich wurde das Operationsgebiet mit Hilfe einer Enthaarungscreme freigelegt und desinfiziert. Der operative Zugang wurde anhand einer imaginären Verbindung des linken Mundwinkels und der Klavikula festgelegt. Nach Eröffnung des Operationsgebietes wurde die Vena jugularis stumpf freipräpariert. Im Anschluss wurde mit einer Perfusorkanüle ein Tunnel subcutan in dorsaler Richtung bis zur Mitte des Rückens präpariert und die Haut dort durchstoßen. In diesem Tunnel wurden nun von dorsal nach ventral zwei Katheter gelegt, die zuvor an einem Rucksack befestigt wurden. Dieser Rucksack wurde am Rücken festgenäht, sodass er später durch die Bewegungen des Tieres nicht verschoben werden konnte. Medial der bereits freigelegten Vena jugularis wurde nun vorsichtig stumpf in die Tiefe bis zur Freilegung der Arteria carotis interna präpariert. Sie ist von der Vagina carotica umgeben, die auch den Nervus vagus beinhaltet. Daher sollte die Arterie sorgfältig frei präpariert und auf einer Pinzette aufgespannt werden. Danach wurde eine Ligatur mit einem Faden im kranialen Bereich der freigelegten Arterie gesetzt und ein zweiter Faden ca. 1cm kaudal der Ligatur unterhalb der Arterie vorgelegt. Die Arterie wurde eröffnet und einer der zwei Katheter implantiert. Dieser wurde mit Hilfe des vorgelegten Fadens befestigt. Danach wurde die lateral liegende Vena jugularis aufgesucht und nach demselben Prinzip der Katheter implantiert. Da eine Blutung der Vene im Vergleich zu einer arteriellen Blutung leichter kontrollierbar ist, war es nicht nötig, sie mit einer Pinzette aufzuspannen. Die Katheter sollten am Rucksack leicht spülbar und aspirabel sein. Bei extravasaler Lage oder bei einer undichten Punktionsstelle würde sich der Situs mit Spülflüssigkeit füllen, sodass die Lage korrigiert werden müsste.

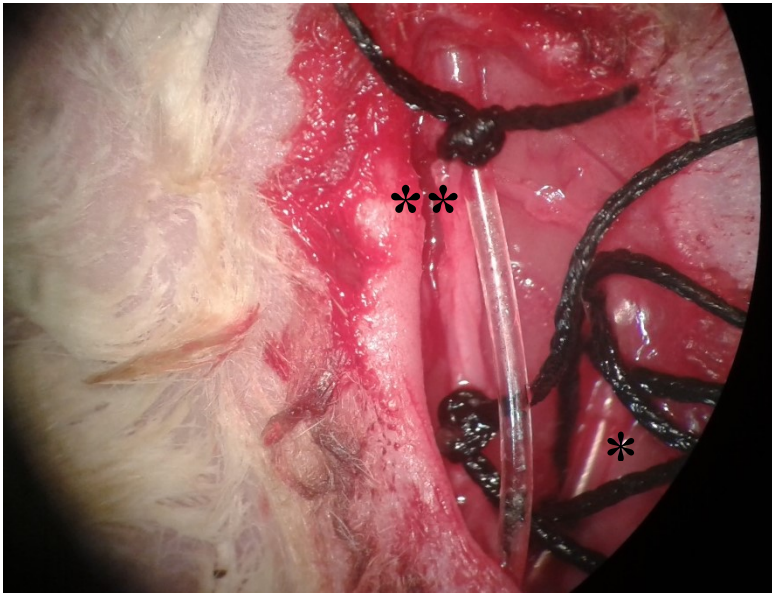


Abb. 2 Operationsbereich eines Versuchstieres. *Rechter Katheter liegt in der linken Arteria carotica interna, **linker Katheter liegt in der linken Vena jugularis, beide Katheter sind mit je zwei Vicryl 2-0 Fäden befestigt. Der Ausschnitt ist eine 100fache Vergrößerung unter dem Mikroskop.

Die Wunde wurde durch eine fortlaufende Naht verschlossen und desinfiziert. Die Narkose wurde beendet und der arterielle Zugang über Nacht durch eine isotone Lösung gespült. Zur Schmerzmedikation wurden während der Operation ein paar Tropfen Xylocain in die Wunde infundiert. Die postoperative Schmerztherapie erfolgte durch die Gabe von Metamizoltropfen, welche in das Trinken der Tiere gegeben wurden.

3.2.2.2 Vorbereitung der hyperinsulinämen, euglykämien Klemme

Vor Beginn der hyperinsulinämen, euglykämien Klemme wurden die Spritzen wie in Tabelle 2 vorbereitet. Zuvor wurden 50 µl der 3-3H-Glukose und 32 µl der 14C-Desoxyglukose in separaten Gefäßen auf einem Wärmeblock getrocknet, um dann in NaCl gelöst zu werden.

Tabelle 2 Übersicht der Spritzenzusammensetzung

	Isotop	Gesamtmenge	Inhalt
Spritze 1	3-3H-Glukose	800 µl	720µl NaCl + 80µl aus Gefäß A
Spritze 2	3-3H-Glukose	900 µl	Rest aus Gefäß A 870µl + Insulin nach Tiergewicht + NaCl
Spritze 3		Voll	40%- Glukose
Spritze 4	¹⁴ C-Desoxyglukose	480 µl	In NaCl gelöste Desoxyglukose

Im Gefäß „A“ befindet sich die gelöste 3-3-H-Glukose.

Unmittelbar vor dem Beginn der Klemme wurde die Lage der Katheter überprüft. Waren beide Katheter aspirabel, konnte am venösen Zugang des Rucksacks ein doppellumiger Infusionsstab angebracht werden. Damit die Arterie im Laufe des Versuchs aspirabel blieb, wurde sie ab Versuchsbeginn mit einer 1:10 Heparin-Lösung gespült. Falls die Arterie nicht mehr aspirabel war, wurde das Tier ab der 75. Minute in eine Isoflurannarkose gelegt. Die Vene blieb in der Regel aspirabel.

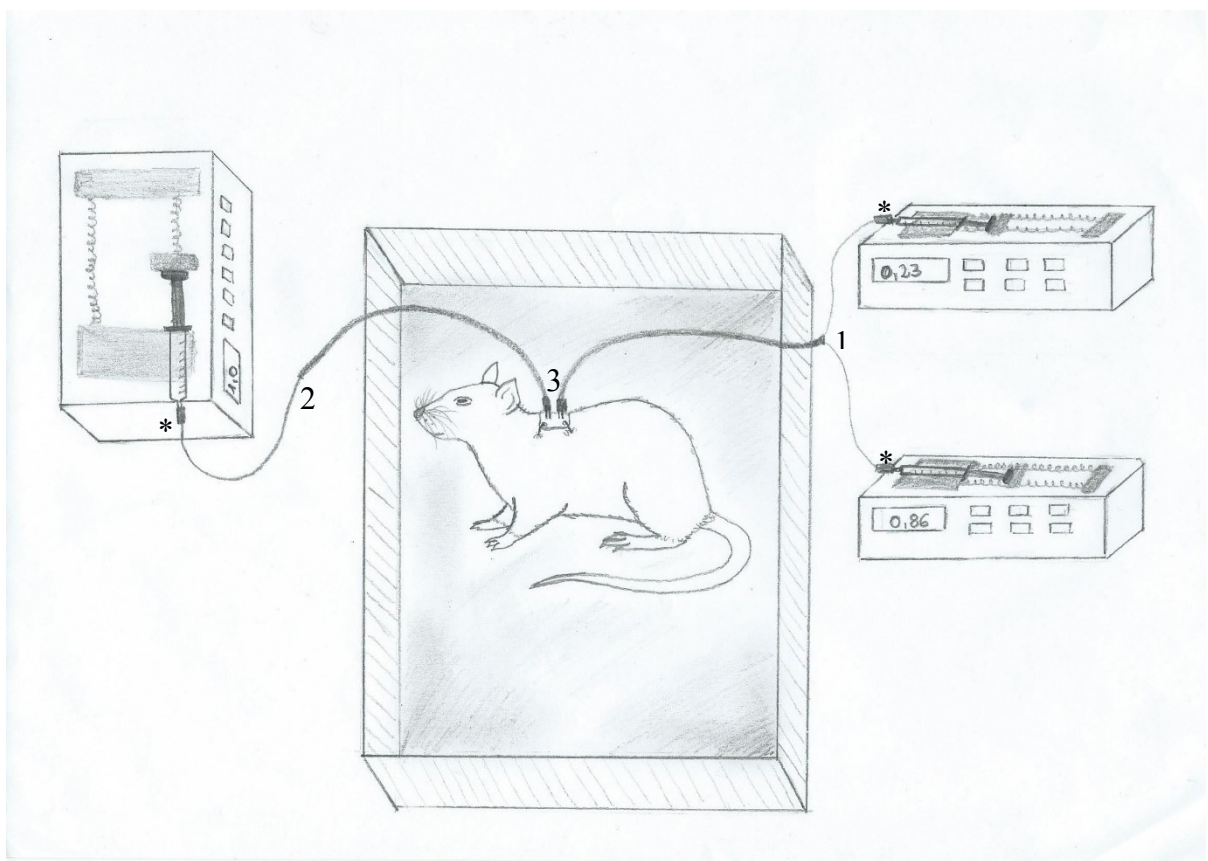


Abb. 3 Aufbau der hyperinsulinämischen, euglykämischen Klemme. Keine maßstabgetreue Abbildung. In der Mitte steht der Tierkäfig mit dem Versuchstier, an dessen Rucksack die Infusionsstäbe aufgesteckt sind. Rechts endet der duale Infusionsstab an den Perfusoren, die die Spritzen 1 und 3 eingespannt haben. Links endet der Infusionsstab an einem Perfusor, der den arteriellen Zugang durchgängig spült. * - Adapter für die Infusionsstäbe, 1 – doppellumiger Infusionsstab, 2 – einfacher Infusionsstab, 3 – Rucksack mit arteriellem (links) und venösem (rechts) Zugang.

3.2.2.3 Ablauf der hyperinsulinämen, euglykämien Klemme

War die Vorbereitung abgeschlossen, begann der Versuch der hyperinsulinämen, euglykämien Klemme. Eine Übersicht über den genauen Ablauf stellt die Abbildung 4 dar.

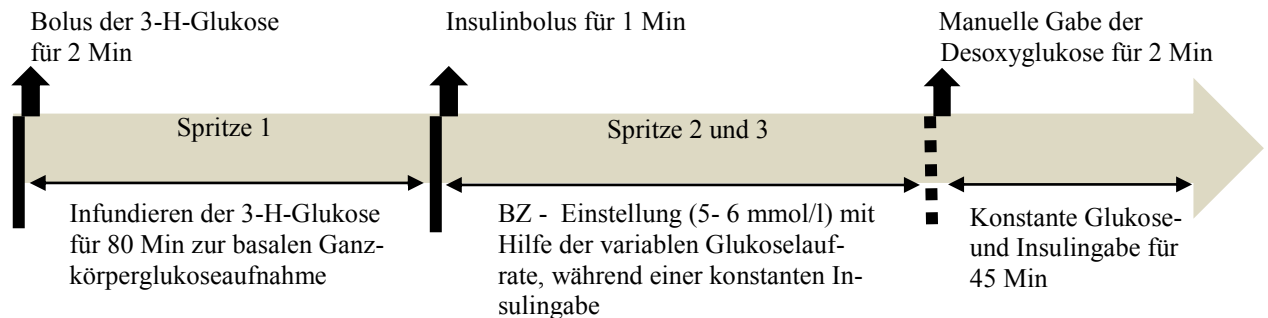


Abb. 4 Ablauf der hyperinsulinämen, euglykämien Klemme

Zu Beginn der Klemme erhielten die Tiere einen Bolus von 9 ml/h für 2 Minuten aus Spritze 1. Danach wurde die Spritze 1 wieder gestartet, allerdings mit einer Laufrate von 0,23 ml/h für 78 Minuten. Das zweite Lumen wurde mit einer weiteren Spritze verschlossen. Spritze 2 enthielt die hyperinsulinäme Lösung, welche anhand des Körpergewichts mit der folgenden Formel berechnet wurde:

$$\mu\text{l Insulin} = \frac{900\mu\text{l}(\text{Ansatz}) * 30\text{mUproKg Tier} * \text{Gewicht Ratte}}{100\text{mU Insulin(ko nz. Insulin)} * 1000 * 3,83}$$

$$\mu\text{l Insulin} = \frac{900 * 30 * \text{Gewicht}}{100 * 1000 * 3,83}$$

$$\mu\text{l Insulin} = 0,070496 * \text{Gewicht}[\text{g}]$$

Die berechnete Insulinmenge wurde aus dem Vorrat von 100 IE/ml Insulin entnommen und auf 30 μl mit Bidest aufgefüllt. Danach wurde das verdünnte Insulin in Spritze 2 überführt. Die Glukoseinfusionsrate für Spritze 3 wurde mit folgender Formel berechnet:

$$\text{Flussrate} \left[\frac{\mu\text{l}}{\text{min}} \right] = \frac{\left(\frac{\text{Gewicht}[\text{g}]}{1000} \right) * \text{GIR} \left[\frac{\text{mg}}{\text{kg} * \text{min}} \right]}{\text{Glukosekonzentration} \left[\frac{\text{mg}}{\mu\text{l}} \right]}$$

Glukoseinfusionsrate (GIR) = 28 mg/kg/min

Glukosekonzentration von 0,4 mg/ μl (= 40%)

$$\text{Flussrate} \left[\frac{\mu\text{l}}{\text{min}} \right] * \frac{60}{1000} = \text{Flussrate} \left[\frac{\text{ml}}{\text{h}} \right]$$

$\text{Flussrate} = ((\text{Gewicht in kg} * 28) / \text{Glukosekonzentration}) * 60 / 1000$

Nach 75 Minuten wurde das erste Mal der Blutzucker gemessen und mindestens 50 µl Blut entnommen. Nach der Entnahme der Blutprobe war es wichtig, den Katheter mit NaCl zu spülen und den Infusionsstab wieder an den Perfusor mit der 1:10 Heparinlösung anzuschließen. Die Tiere, bei denen die Arterie nicht mehr aspirabel war, wurden ab diesem Zeitpunkt in 5%-Isoflurannarkose gelegt. Das Blut wurde über die Schwanzspitze entnommen und der Blutzucker durch einen kleinen Stich an einer der Krallen gemessen. Nach 79 Minuten wurde die Spritze 1 gestoppt und durch Spritze 2 ersetzt. Der Rest aus Spritze 1 wurde zur Messung der spezifischen Aktivität genutzt. Dann wurde ein Bolus von 3ml/h für 1 Minute aus Spritze 2 gegeben. Anschließend wurde ihre Flussrate auf 0,23 ml/h gesenkt und zusammen mit der Spritze 3 gestartet. Ab diesem Moment wurde regelmäßig der Blutzucker gemessen und die Glukoseflussrate der Spritze 3 so lange an den Blutzucker angepasst, bis der Blutzucker zwischen 5 – 6 mmol/l für 15 Minuten in mindestens 3 Messungen lag. Ein Gleichgewichtszustand wurde erreicht, wenn der Blutzucker in dieser Zeit ohne Änderung der Glukoseinfusionsrate konstant blieb. War dies der Fall, wurden Spritze 2 und 3 gestoppt. Nun wurden nochmals mindestens 50 µl Blut entnommen. Danach wurde die Spritze 4 an einen der doppelumigen Zugänge angeschlossen und innerhalb von 2-3 Minuten manuell ein Bolus von 300 µl in das Tier gegeben. Mit Hilfe der Desoxyglukose wurde die Glukoseaufnahme der Organe gemessen. Nach einem kurzen Abwarten zum Druckabbau wurde der Zugang wieder an seiner ursprünglichen Spritze angeschlossen und beide Spritzen (2 + 3) wieder gestartet. Die Lauf-raten blieben konstant. Der Rest aus Spritze 4 wurde zur Messung der spezifischen Aktivität genutzt. Nach 5, 10, 15, 25, 35 und 45 Minuten wurde der Blutzucker bestimmt und Blut entnommen. Nach der letzten Blutentnahme wurde das Tier mit Hilfe von Isofluran tief narkotisiert und getötet. Der Rest aus Spritze 2 wurde ebenfalls zur Messung der spezifischen Aktivität genutzt.

3.2.3 Organaufbereitung

3.2.3.1 Organentnahme

Auf Höhe des Epigastriums wurde ein horizontaler etwa 3 cm langer Schnitt gemacht, um die Bauchhöhle zu öffnen. Von da aus wurde der Thorax rechts vom Sternum mit der

Schere eröffnet. Nun wurde das Herz, sowie Lunge, Leber, Pankreas, Nieren, Milz, Ovarfett, Musculi solei und gastrocnemii und das Gehirn entnommen. Jedes Organ wurde gewogen und bei -20°C bis zur Weiterverarbeitung gelagert.

3.2.3.2 Probenaufbereitung

Die Proben wurden in Flüssigstickstoff zu Pulver gemörsert. 200 mg des Gewebepulvers wurden mit Wasser homogenisiert und in einem 100°C vorgeheizten Wärmeblock für 10 Minuten gekocht. Dabei sollte das Röhrchen in ca. 3 Minuten Abständen durchmischt werden. Dann wurden die Proben bei 4°C, 11000 g je 15 Minuten zentrifugiert. Der partikelfreie Überstand wurde abgenommen und nochmals zentrifugiert. Dieser Vorgang wurde zweimal wiederholt und gegebenenfalls die Proben bis zur Weiterverarbeitung bei -20°C eingelagert.

Von jedem Organüberstand wurden 1000 µl in ein Szintillationsröhrchen gegeben und 3 ml Szintillationscocktail hinzugefügt. Danach wurden die Proben im Szintillationszähler gemessen. Als nächstes wurde zur Gewinnung des Glukose-6-Phosphats die Säulenchromatografie durchgeführt. Dazu wurden die Säulen mit 400 – 500 µl formiatem Harz befüllt und mit Wasser dreimal gespült. Um die Vorlaufproben zu erhalten, wurden die Säulen mit 2 mal 500 µl Organüberstand beladen und im Anschluss dreimal mit Wasser gespült um die restliche Desoxyglukose herauszuwaschen. Diese Röhrchen wurden ebenfalls mit 3 ml Szintillationscocktail versetzt, vermischt und im Szintillationszähler gemessen.

3.2.3.3 Blutprobenaufarbeitung

Die Gefäße mit dem Blut wurden bei 4°C, 12000 rpm für 10 Minuten zentrifugiert. Danach wurde ca. 12- 15 µl des Überstandes vorsichtig abpipettiert. Diese wurden auf 20 µl mit Bideest aufgefüllt. Das Serum wurde mit 100 µl 3 mol/l ZnSO₄ und dann mit 100 µl 3 mol/l Ba(OH)₂ versetzt. Dabei bildete sich ein weißer Niederschlag. Nun wurden die Proben bei 4°C, 12000 rpm für 10 Minuten zentrifugiert. Der Überstand wurde in 2 Portionen abgenommen. Die erste Portion von ca. 85 µl wurde für die direkte Messung verwendet. Die zweite Portion von ca. 85 µl wurde über Nacht im Wärmeschrank getrocknet. Die getrocknete Glukose wurde am nächsten Tag gelöst, komplett in ein Szintillationsgefäß überführt und mit 3 ml Szintillationscocktail versehen, um gemischt und im Szintillationszähler gemessen zu werden.

3.2.3.4 Bestimmung der spezifischen Aktivität aus den Spritzen 1, 2 und 4

Die spezifische Aktivität aus den Spritzen 1, 2 und 4 wurde mit Bidest verdünnt und mit Szintillationscocktail versetzt. Nach dem Durchmischen wurden die Proben im Szintillationszähler gemessen.

3.2.4 Datenverarbeitung und statistische Auswertung

Zur Auswertung der Daten wurde Excel verwendet. Mit Hilfe des Programmes wurden der Mittelwert, die Standardabweichung und der Standardfehler berechnet. Zur Berechnung der Signifikanz und zur Erstellung der Säulen-Abbildungen wurde SigmaPlot 13.0 verwendet. Wurde überprüft, wie sich die Mittelwerte zweier Stichproben zueinander verhielten, wurde dies mit Hilfe des „t-Tests“ berechnet. Wurden sowohl der Einfluss von Genetik als auch der Einfluss von Ausdauertraining überprüft, wurde der „two way ANOVA“ angewandt.

4 Ergebnisse

Die Tiere unterschieden sich in Größe und Gewicht. Die HCR waren im Schnitt 40g leichter als die LCR (Tab. 3).

Tabelle 3 Körpergewicht von HCR und LCR ohne vierwöchigem aeroben Intervalltraining

	HCR K	LCR K
Gewicht (g)	189,8 ± 6,89	239,3 ± 12,36

Gewicht in Gramm bei untrainierten HCR (HCR K) und LCR (LCR K).

Zwischen untrainierten HCR und LCR gab es in der Ganzkörperglukoseaufnahme während der basalen Phase keine signifikanten Unterschiede. Bei der im Anschluss durchgeführten Blutzuckereinstellung gab es kaum Unterschiede zwischen LCR und HCR in der Infusionsrate der 40%- Glukose (Abb.4).

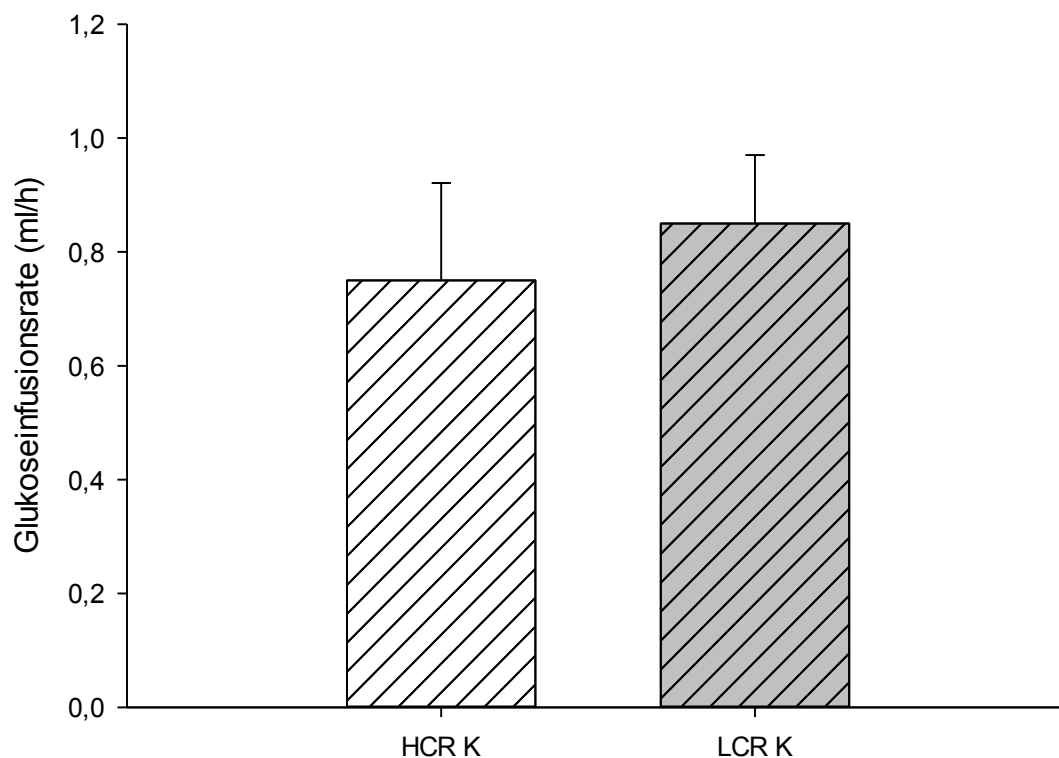


Abb. 4 40%-Glukoseinfusionsrate während der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme zur Einstellung des konstanten Blutzuckerspiegels. HCR (weiß) und LCR (grau) ohne (schraffiert) vierwöchigem aeroben Intervalltraining. Kein signifikanter Unterschied bedingt durch die Genetik (G).

Bei den HCR konnte eine gesteigerte Glykolyse festgestellt werden (Abb.5). Bezüglich der hepatischen Glukosespeicherung gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen

den untrainierten HCR und LCR. Die Glukoseaufnahme war in allen getesteten Geweben bei den HCR höher (Tab. 4).

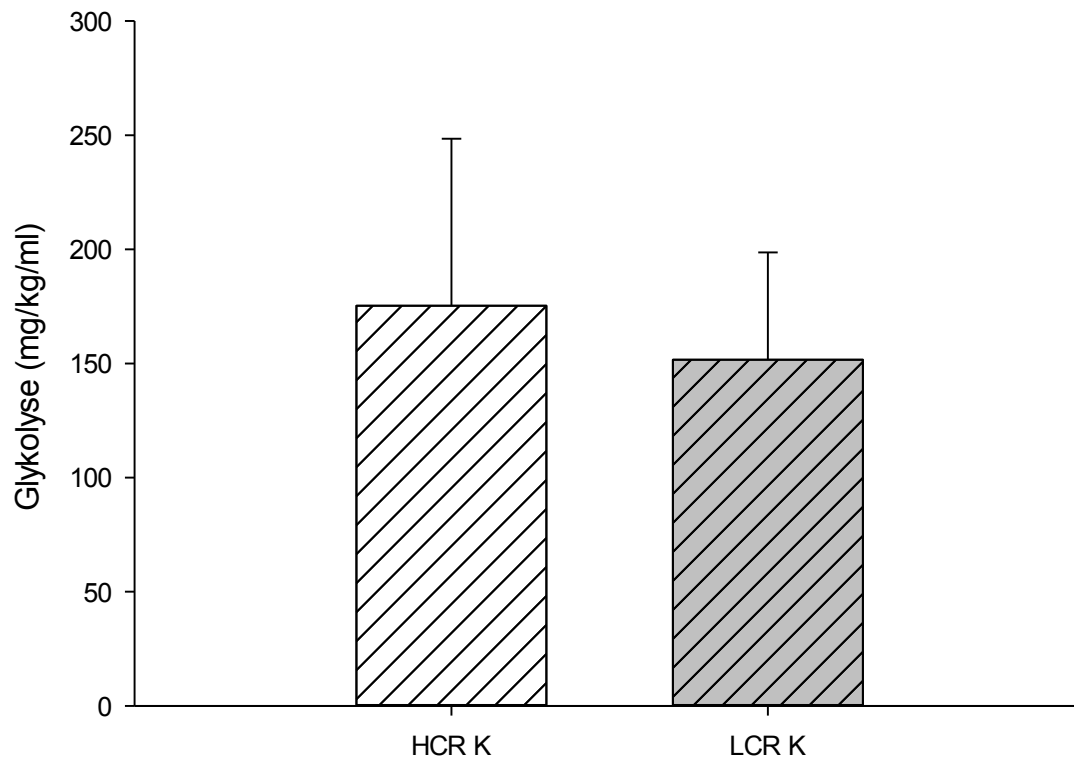


Abb. 5 Glykolyse während der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme. HCR (weiß) und LCR (grau) ohne (schraffiert) vierwöchigem aeroben Intervalltraining. Signifikanter Unterschied bedingt durch Genetik (G), $p < 0,05$.

Tabelle 4 Glukoseaufnahme der Organe von HCR und LCR ohne vierwöchigem aeroben Intervalltraining

Organe	HCR K	LCR K	Genetik
Herz	$3,22 \pm 0,70$	$2,89 \pm 0,20$	n.s.
Lunge	$3,56 \pm 0,78$	$1,98 \pm 0,13$	n.s.
Leber	$3,96 \pm 0,93$	$3,02 \pm 0,44$	n.s.
Pankreas	$1,27 \pm 0,30$	$0,77 \pm 0,11$	*
Milz	$1,92 \pm 0,54$	$1,07 \pm 0,11$	n.s.
Niere	$18,63 \pm 2,53$	$5,30 \pm 0,87$	*
Ovarfett	$1,04 \pm 0,26$	$0,94 \pm 0,30$	n.s.
Musculus Soleus	$5,11 \pm 1,68$	$3,88 \pm 0,50$	n.s.
Musculus Gastrocnemius	$2,92 \pm 0,78$	$2,85 \pm 0,31$	n.s.
Gehirn	$2,40 \pm 0,69$	$2,41 \pm 0,47$	n.s.

Glukoseaufnahme in mg/kg/ml bei untrainierten HCR (HCR K) und LCR (LCR K). Signifikante Unterschiede bedingt durch Genetik, * $p < 0,05$.

Zu Beginn des Trainings legten die HCR eine fast dreimal so lange Strecke verglichen mit den LCR zurück. Alle Tiere konnten sich im Laufe des Trainings verbessern, wobei die LCR eine höhere prozentuale Leistungssteigerung im Vergleich zur Ausgangssituation hatten. So konnte diese Gruppe ihre Laufstrecke um ca. 36% steigern, während die HCR eine Steigerung von 22 % hatten. Trotzdem legten die HCR am letzten Trainingstag eine etwa 1500 m weitere Strecke zurück (Abb. 6).

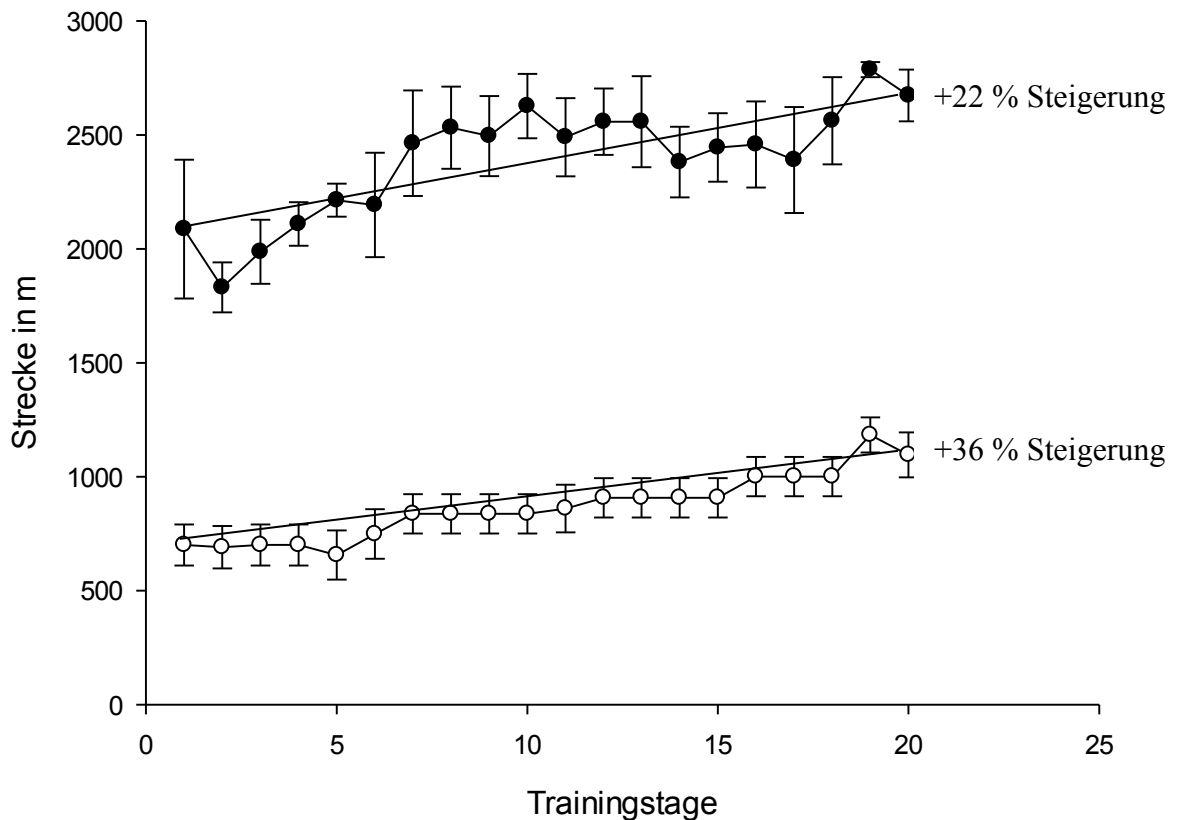


Abb. 6 Tageslaufstrecke im Verlauf des vierwöchigen aeroben Intervalltrainings der HCR- (schwarze Punkte) und LCR-Gruppe (weiße Punkte), $p < 0,001$. Bei den LCR ließ sich im Vergleich zur Ausgangsleistung eine Verbesserung der Laufstrecke um ca. 36% feststellen und bei den HCR um ca. 22%.

Das Training beeinflusste sowohl das Körpergewicht als auch das Gewicht der Organe. Während die HCR durch das Training ihr Körpergewicht erhöhten, verloren die trainierten LCR an Masse (Tabelle 5). Das Ovarfett wurde bei allen Tieren durch das Training reduziert (Abb. 7 A). Die Herzmasse nahm vor allem bei den HCR zu (Abb. 7 B). Innerhalb der HCR-Linie gab es ebenfalls signifikante Unterschiede ($p < 0,05$). So wogen die Herzen der trainierten Tiere fast 400 mg mehr. Auch der Vergleich zwischen trainierten

LCR und HCR erbrachte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). So wogen die Herzen der HCR im Schnitt 300 mg mehr. Die Veränderungen der Gewichte in allen weiteren Organen werden in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5 Körpergewicht (g) von HCR und LCR mit und ohne vierwöchigem aeroben Intervalltraining

	HCR K	HCR T	LCR K	LCR T
Gewicht (g)	189,8 ± 6,89	198,6 ± 5,71	239,3 ± 12,36	220,8 ± 10,82

Gewicht in Gramm von HCR und LCR mit (-T) und ohne (-K) vierwöchigem aeroben Intervalltraining.

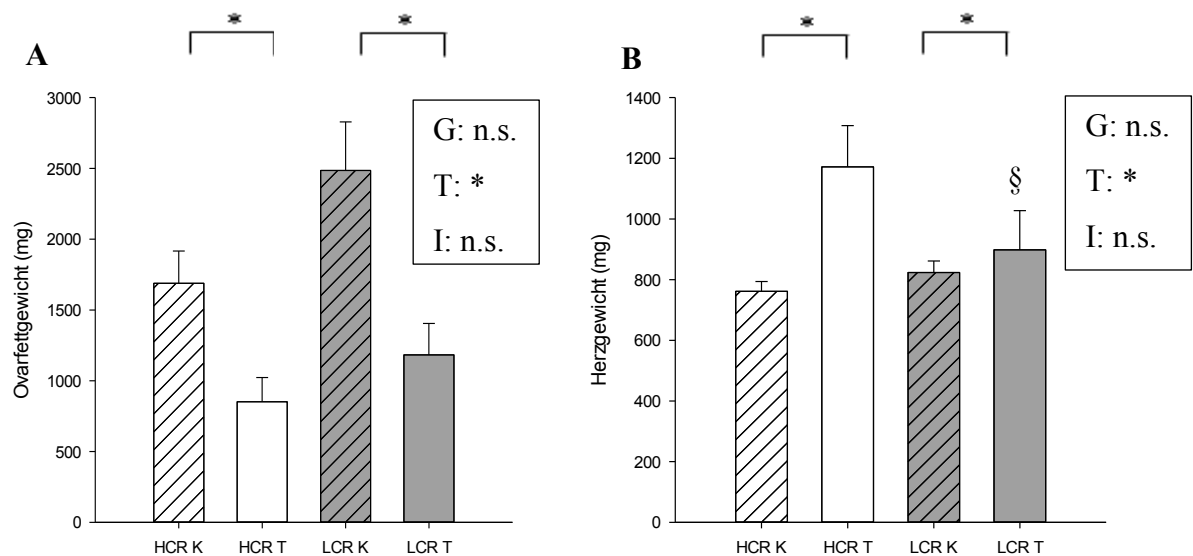


Abb. 7 **A:** Gewicht des Ovarfetts von HCR (weiß) und LCR (grau) ohne (schraffiert) und mit (unschraffiert) aeroben Intervalltraining von 4 Wochen. **B:** Gewicht der Herzen von HCR (weiß) und LCR (grau) ohne (schraffiert) und mit (unschraffiert) aeroben Intervalltraining von 4 Wochen. G = signifikante Unterschiede bedingt durch Genetik, T = signifikante Unterschiede bedingt durch Training * $p < 0,05$; I = signifikante Unterschiede in der Interaktion zwischen Genetik und Training. Signifikante Unterschiede innerhalb der Trainingsgruppe § = $p < 0,05$.

Tabelle 6 Gewichte der Organe (mg) von HCR und LCR mit und ohne vierwöchigem aeroben Intervalltraining

Organe	HCR K	HCR T	LCR K	LCR T	G	T
Lunge	1029 ± 45	1184 ± 24	1024 ± 55	1089 ± 100	n.s.	n.s.
Leber	6150 ± 229	7703 ± 354	6947 ± 401	6901 ± 326	n.s.	n.s.
Pankreas	286 ± 30	437 ± 97	374 ± 42	293 ± 43 §	n.s.	*innerhalb der HCR
Milz	499 ± 52	422 ± 41	488 ± 52	437 ± 11	n.s.	n.s.
Niere	1487 ± 79	1750 ± 63	1609 ± 95	1597 ± 63	n.s.	n.s.
Musculus Soleus	143 ± 20	203 ± 33	173 ± 13	151 ± 10 §	n.s.	*innerhalb der HCR
Musculus Gastroc.	2308 ± 91	2499 ± 251	2556 ± 136	2606 ± 176	n.s.	n.s.
Gehirn	1638 ± 41	1613 ± 90	1690 ± 27	1605 ± 47	n.s.	n.s.

G = signifikante Unterschiede bedingt durch Genetik; T = signifikante Unterschiede bedingt durch Training *p < 0,05; I = signifikante Unterschiede in der Interaktion zwischen Genetik und Training. Innerhalb der Trainingsgruppe signifikante Unterschiede § = p < 0,05.

Das Training führte auch zu einer deutlichen Steigerung des basalen Ganzkörperglukoseumsatzes bei den HCR (Abb. 8). Hier wurden statistisch signifikante Unterschiede zwischen trainierten und untrainierten HCR gefunden (p < 0,05). So konnte der Umsatz fast verzwanzigfacht werden.

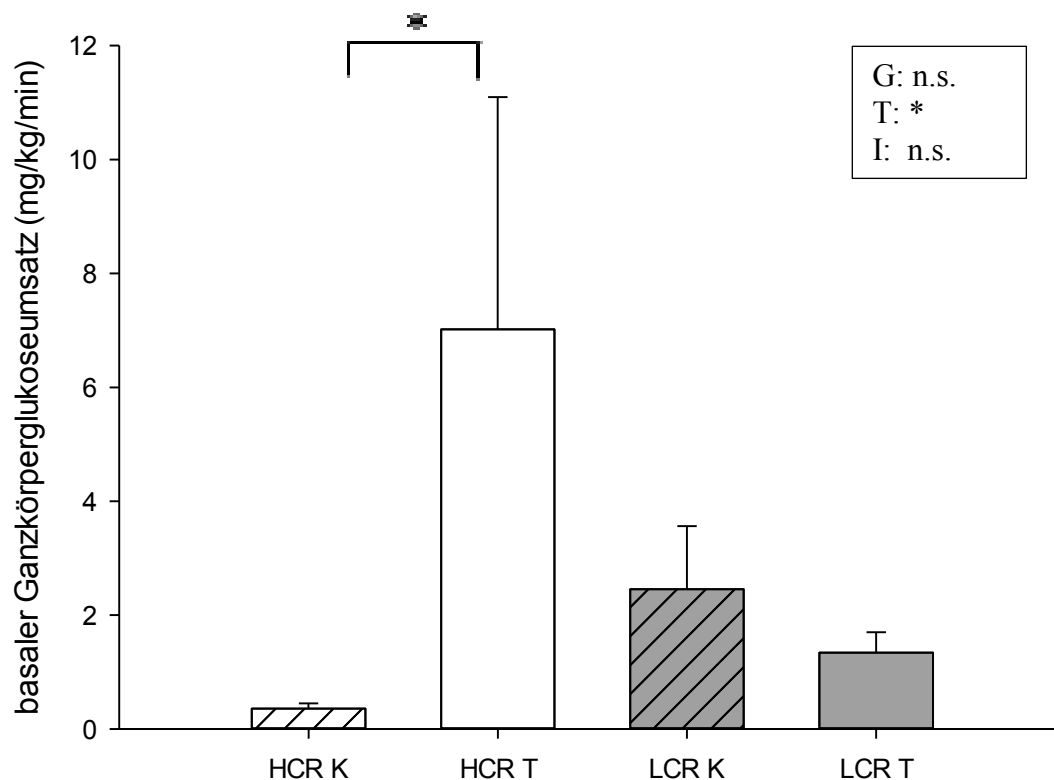


Abb. 8 basaler Ganzkörperglukoseumsatz von HCR (weiß) und LCR (grau) ohne (schraffiert) und mit (unschraffiert) aeroben Intervalltraining von 4 Wochen. G = signifikante Unterschiede bedingt durch Genetik, T = signifikante Unterschiede bedingt durch Training * $p < 0,05$; I = signifikante Unterschiede in der Interaktion zwischen Genetik und Training.

Die Glukoseinfusionsrate wurde bei beiden genetisch prädisponierten Gruppen durch das Training gesteigert, wobei die HCR sensibler auf die körperliche Belastung reagierten (Abb. 9). Die Infusionsrate ist ein Maß für die Insulinempfindlichkeit. Das bedeutet, je höher dieser Wert ist, umso sensibler reagiert das Tier auf das Insulin. Der Vergleich der Glykolyse bei Trainings- und Kontrolltieren zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,05$). Bei den trainierten HCR war die Glykolyse viermal so niedrig wie in der Kontrollgruppe. Bei den LCR erniedrigte sich die Glykolyse durch das Training um den Faktor Sieben (Tab. 7). Die Steigerung der Verstoffwechselung der Glukose bestätigte sich in den Messwerten der hepatischen Glukosespeicherung während der Phase der konstanten Glukose- und Insulinzufuhr. Hier hatten die trainierten Tiere höhere Werte im Vergleich zu den Untrainierten (Abb. 10).

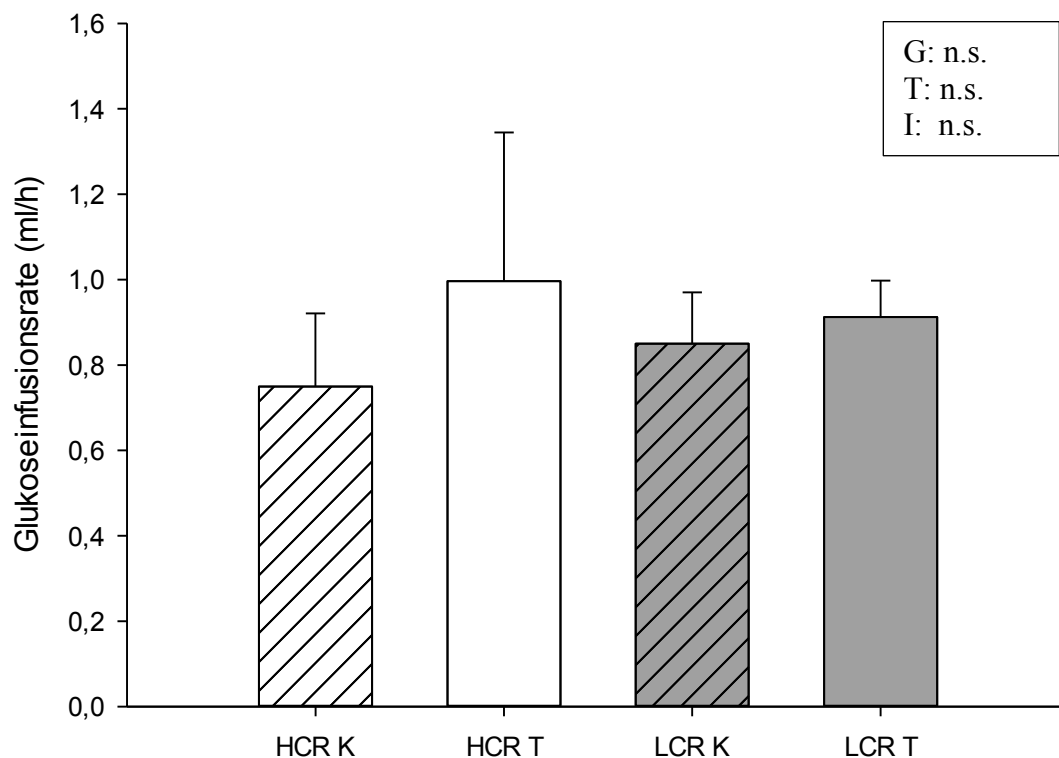


Abb. 9 40%-Glukoseinfusionsrate während der hyperinsulinämen, euglykämien Klemme zur Einstellung des konstanten Blutzuckerspiegels. HCR (weiß) und LCR (grau) ohne (schraffiert) und mit (unschraffiert) aeroben Intervalltraining von 4 Wochen. G = signifikante Unterschiede bedingt durch Genetik, T = signifikante Unterschiede bedingt durch Training; I = signifikante Unterschiede in der Interaktion zwischen Genetik und Training.

Tabelle 7 Glykolyse von HCR und LCR mit und ohne vierwöchigem aeroben Intervalltraining

	HCR K	HCR T	LCR K	LCR T
Glykolyse (mg/kg/min)	259,55 ± 102,28	63,92 ± 19,29*	215,03 ± 70,83	27,03 ± 12,62*

Glykolyse in mg/kg/min während der hyperinsulinämen, euglykämien Klemme. HCR und LCR ohne und mit aeroben Intervalltraining von 4 Wochen. Signifikante Unterschiede bedingt durch Training * $p < 0,05$.

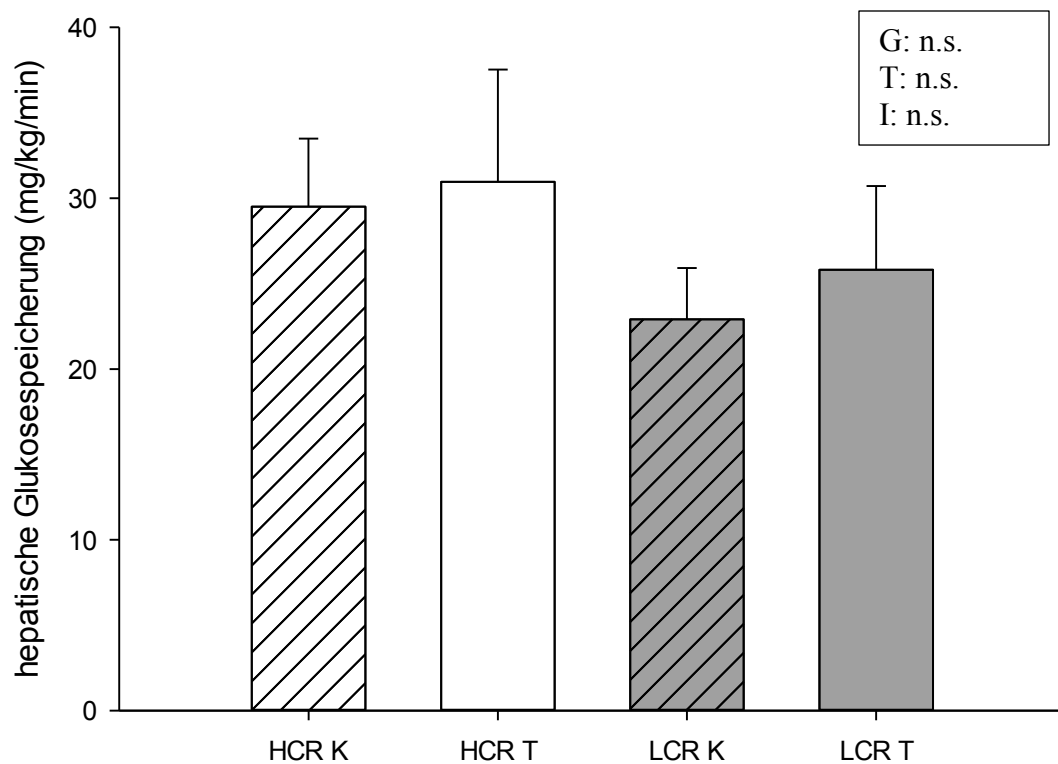


Abb. 10 Hepatische Glukosespeicherungen während der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme in der Phase der konstanten Glukose- und Insulinzufuhr. HCR (weiß) und LCR (grau) ohne (schraffiert) und mit (unschraffiert) aeroben Intervalltraining von 4 Wochen. G = signifikante Unterschiede bedingt durch Genetik, T = signifikante Unterschiede bedingt durch Training; I = signifikante Unterschiede in der Interaktion zwischen Genetik und Training.

Eine Steigerung der Glukoseaufnahme ins Gewebe zeigte sich bei allen trainierten Tieren (Tab. 8), wobei die Aufnahme besonders im Ovarfett und in den Musculi Gastrocnemii und Solei (Abb. 11 und 12) erhöht werden konnte.

Tabelle 8 Glukoseaufnahme der Organe (mg/kg/min) von HCR und LCR mit und ohne Ausdauertraining

Organe	HCR K	HCR T	LCR K	LCR T	G	T
Herz	3,22 ± 0,70	3,73 ± 1,10	2,89 ± 0,20	3,09 ± 0,41	n.s.	n.s.
Lunge	3,56 ± 0,78	5,18 ± 2,79	1,98 ± 0,13	2,49 ± 0,42	n.s.	n.s.
Leber	3,96 ± 0,93	5,24 ± 1,49	3,02 ± 0,44	3,34 ± 0,59	n.s.	n.s.
Pankreas	1,27 ± 0,30	2,76 ± 0,88	0,77 ± 0,11	1,58 ± 0,38	*	*
Milz	1,92 ± 0,54	1,34 ± 0,34	1,07 ± 0,11	1,30 ± 0,18	n.s.	n.s.
Niere	18,63 ± 2,53	5,36 ± 1,37	5,30 ± 0,87	6,42 ± 1,64 §	n.s.	*
Gehirn	2,40 ± 0,69	5,20 ± 1,93	2,41 ± 0,47	3,10 ± 0,51	n.s.	n.s.

Glukoseaufnahme der Organe in mg/kg/ml bei HCR und LCR mit (-T) und ohne (-K) vierwöchigem aeroben Intervalltraining. G = signifikante Unterschiede bedingt durch Genetik *p < 0,05; T = signifikante Unterschiede bedingt durch Training *p < 0,05; I = signifikante Unterschiede in der Interaktion zwischen Genetik und Training. Innerhalb der Trainingsgruppe signifikante Unterschiede § = p < 0,05.

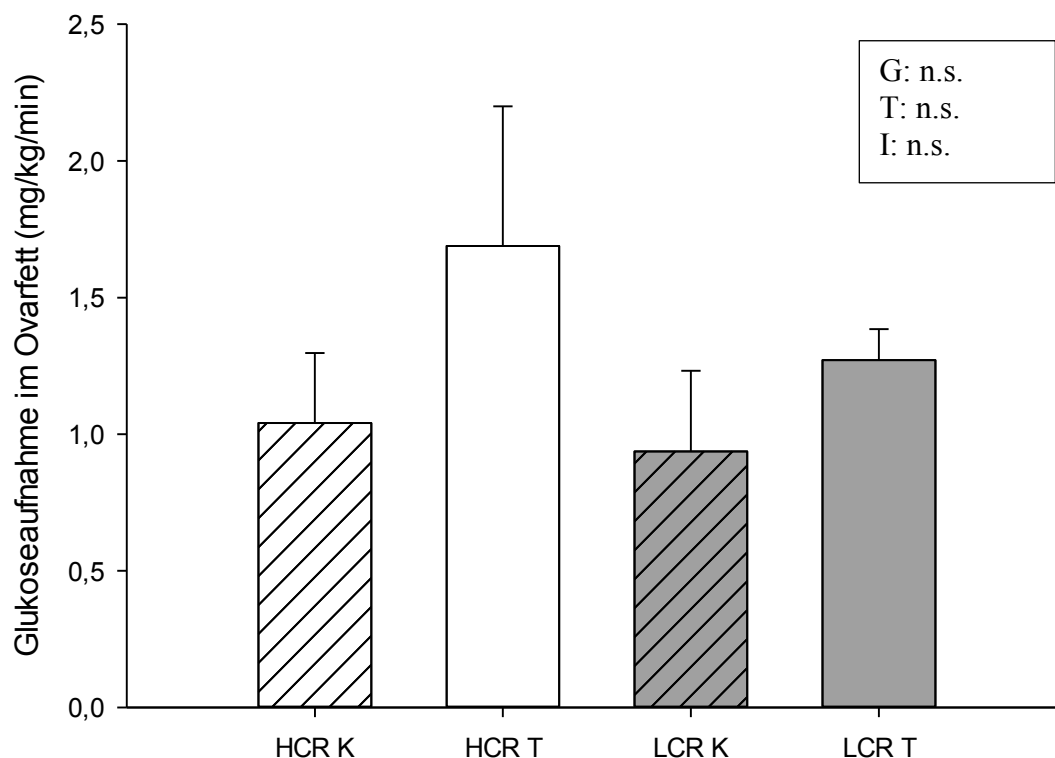


Abb. 11 Glukoseaufnahme im Fettgewebe während der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme. HCR (weiß) und LCR (grau) ohne (schraffiert) und mit (unschraffiert) aeroben Intervalltraining von 4 Wochen. G = signifikante Unterschiede bedingt durch Genetik, T = signifikante Unterschiede bedingt durch Training, I = signifikante Unterschiede in der Interaktion zwischen Genetik und Training.

Bei der Glukoseaufnahme ins Muskelgewebe gab es Unterschiede zwischen der Kontroll- und Trainingsgruppe. Im Musculus Soleus gab es einen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der HCR und LCR ($p < 0,05$). Die Glukoseaufnahme konnte durch das Training bei beiden gesteigert werden, wobei die Glukoseaufnahme bei den HCR verdoppelt werden konnte. Im Musculus Gastrocnemius gab es ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied innerhalb der HCR und LCR ($p < 0,05$). Bei den LCR konnte die Glukoseaufnahme um ca. 40 % durch das Training gesteigert werden.

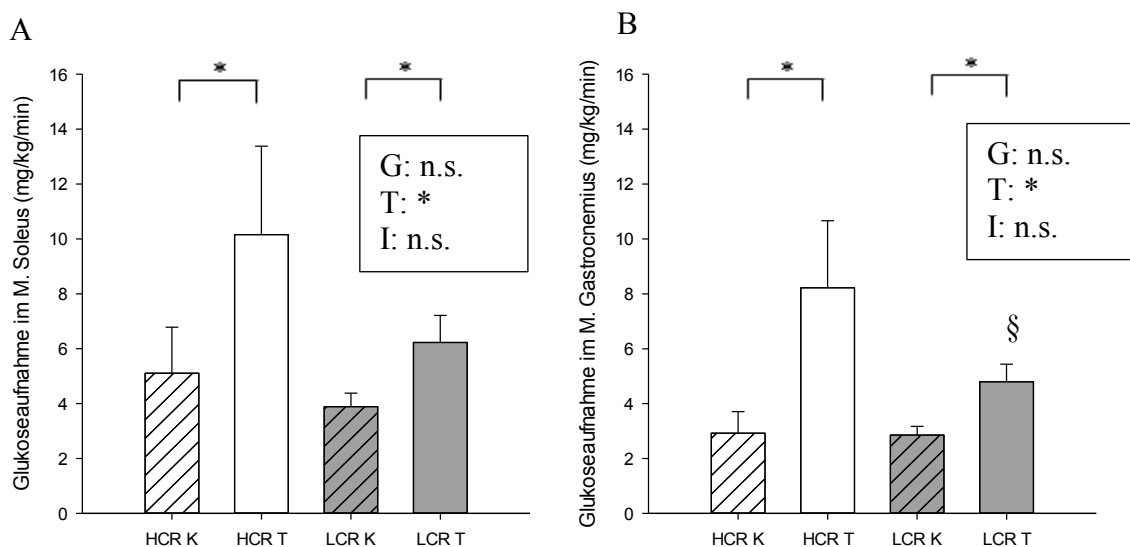


Abb. 12 Glukoseaufnahme im Musculus Soleus (A) und im Musculus Gastrocnemius (B) während der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme. HCR (weiß) und LCR (grau) ohne (schraffiert) und mit (unschraffiert) aeroben Intervalltraining von 4 Wochen. G = signifikante Unterschiede bedingt durch Genetik, T = signifikante Unterschiede bedingt durch Training * $p < 0,05$; I = signifikante Unterschiede in der Interaktion zwischen Genetik und Training. Innerhalb der Trainingsgruppe signifikante § = $p < 0,05$.

Wenn die Arterie nicht aspirabel blieb, mussten einige Tiere ab der 78. Minute in Narkose versetzt werden. Daher wurde überprüft, ob alle Tiere trotz der Narkose miteinander verglichen werden konnten. Um den zusätzlichen Einfluss des Trainings auszuschließen, wurden nur die Kontrolltiere verglichen. Bei den untrainierten HCR waren 2 Tiere durchgehend wach, ein Tier ab der 175. Minute und zwei Tiere ab der 78. Minute in Narkose. Von den untrainierten LCR waren 2 Tiere durchgehend wach und 4 Tiere ab der 78. Minute in Narkose. Die Glukoseaufnahme im Musculus Gastrocnemius wurde bei HCR durch die Narkose etwas erniedrigt (Abb. 13, A). Die Glukoseaufnahme im Musculus Gastrocnemius der LCR wurde durch die Narkose kaum beeinflusst (Abb. 13, B)

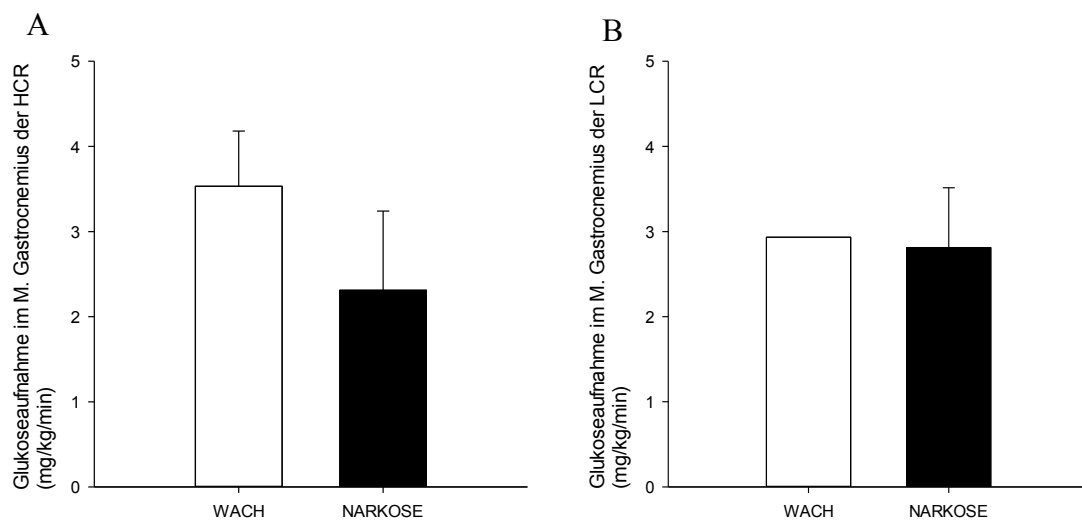


Abb. 13 Glukoseaufnahme im Musculus Gastrocnemius der untrainierten HCR (A) und LCR (B) während der hyperinsulinämischen, euglykämischen Klemme. Die Tiere waren durchgehend wach (weiß) oder ab der 78. Minute in Narkose (schwarz), kein signifikanter Unterschied.

5 Diskussion

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die intrinsische körperliche Leistungsfähigkeit ein wichtiger Einflussfaktor auf die Insulinempfindlichkeit ist. So hatten untrainierte Tiere mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit eine höhere Insulinempfindlichkeit als die untrainierten Tiere mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit. Das vierwöchige Intervalltraining verbesserte die Insulinempfindlichkeit sowohl bei hoher als auch bei niedriger genetisch prädisponierter Leistungsfähigkeit. Bei HCR hatte das Training einen größeren Einfluss auf die Insulinempfindlichkeit. Daher weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die genetisch bedingte hohe körperliche Leistungsfähigkeit den Grundstein für eine erhöhte Insulinempfindlichkeit legt. Ausdauertraining kann die Insulinempfindlichkeit verbessern. Es ist jedoch nicht in der Lage, Unterschiede durch genetisch bestimmte körperliche Leistungsfähigkeit auszugleichen.

Das verwendete Tiermodell erlaubte sowohl den Einfluss der intrinsischen als auch den Einfluss der extrinsischen körperlichen Leistungsfähigkeit auf die Insulinempfindlichkeit zu untersuchen (Koch und Britton 2005). Zur Bestimmung der Insulinempfindlichkeit wurde die hyperinsulinäme, euglykämie Klemme durchgeführt. Bereits ohne Einfluss des vierwöchigen Intervalltrainings zeigte sich ein gesteigerter Glukosestoffwechsel bei den Tieren mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit. So hatten die HCR verglichen mit den LCR eine gesteigerte insulinstimulierte Glykolyserate. Eine weitere Möglichkeit die Insulinempfindlichkeit zu beurteilen ist die Messung der Glukoseaufnahme. Hier zeigte sich in allen Organen außer im Gehirn eine höhere Glukoseaufnahme bei den HCR als bei den LCR. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich auch in der Studie von Rivas. Allerdings wurde dort nur die Glukoseaufnahme in den Skelettmuskeln gemessen (Rivas 2011). In dieser Arbeit wurde sie zusätzlich im Herz-, Lungen-, Leber-, Niere-, Milz-, Pankreas-, Gehirn- und Ovarfettgewebe gemessen. Die über den GLUT-3-Transporter ablaufende Glukoseaufnahme in die Nervenzellen ist insulinunabhängig. Dies könnte die nahezu identischen Werte der Glukoseaufnahme im Gehirn der LCR und HCR erklären. Im Muskel- und Fettgewebe hingegen erfolgt die Glukoseaufnahme insulinabhängig über den GLUT-4-Transporter. Somit ist die Aufnahme mit zunehmender Insulinempfindlichkeit gesteigert. Daher weisen die Ergebnisse auf eine höhere systemische Insulinempfindlichkeit der Tiere mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit hin. Ein weiteres Merkmal der HCR ist verglichen mit den LCR das bis zu zwanzig Prozent niedrigere Körpergewicht.

Dies machte sich auch phänotypisch bemerkbar. So hatten die HCR einen athletischen Körperbau, während dessen die LCR adipös wirkten. Auch in der Arbeit von Swallow wurde ein höheres Körpergewicht bei den LCR verglichen mit den HCR gemessen (Swallow et al. 2010). Zusätzlich wurden höhere Blutzuckerwerte bei den LCR gemessen, welche ein Hinweis auf eine verminderte Insulinempfindlichkeit sein können. Auch bei Mäusen konnte ein niedrigeres Körpergewicht bei insulinempfindlicheren Tieren gemessen werden (Lee et al. 2008). Somit könnte nicht nur die intrinsische körperliche Leistungsfähigkeit im engen Zusammenhang mit der Insulinempfindlichkeit der HCR und LCR stehen, sondern auch ihr Körpergewicht.

Bei der Messung der einzelnen Organgewichte zeigte sich vor allem bei der Masse des Ovarfettes ein signifikanter Unterschied zwischen HCR und LCR. So wurde bei den LCR ein über dreißig Prozent höheres Ovarfettgewicht gemessen. Das gonadale Fettgewebe ist bei Ratten eines der größten Fettdepots des Körpers und steht im engen Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom (Bjorndal et al. 2011). Somit könnte das höhere Ovarfettgewicht nicht nur Einfluss auf das höhere Körpergewicht der Tiere mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit haben, sondern auch auf ihre verminderte Insulinempfindlichkeit.

Um den Einfluss von Umweltfaktoren in dieser Arbeit zu vermeiden, wurden beide Gruppen unter identischen Bedingungen gehalten. So wurden den HCR und den LCR identisches Futter und gleich große Käfige zur Verfügung gestellt. Nur wie viel das Tier von der bereitgestellten Nahrung konsumierte und wie viel es sich im Käfig bewegte, konnte nicht beeinflusst werden. In einer anderen Studie wurde das Konzept der „fetalen Programmierung“ vorgestellt, wobei nicht nur die Genetik einen Einfluss auf die Insulinempfindlichkeit des Fetus haben soll, sondern auch der Lebensstil der Mutter (Knabl 2011). Aufgrund der nahezu identischen Haltungsbedingungen der Tiere ist der Einfluss von dem Lebensstil des Muttertiers in meiner Arbeit nicht zu berücksichtigen. Damit ist dieser Teil des Konzeptes der fetalen Programmierung auf das in dieser Arbeit verwendete Tiermodell nicht übertragbar.

Allerdings könnte die unterschiedliche Genexpression von HCR und LCR Einfluss auf den Glukosestoffwechsel der beiden Gruppen haben. Dieser wird in den Studien von Bye beschrieben (Bye et al. 2008a) (Bye et al. 2008b). Durch die Selektion der Tiere über mehrere Generationen bildete sich die Genexpression unterschiedlich aus. So werden bei LCR verstärkt Gene exprimiert, welche zu einer Steigerung des Fettsäurestoffwechsels

führen können. Dies könnte wiederum einen Einfluss auf die Insulinempfindlichkeit der HCR und LCR haben.

Eine weitere Arbeit beschreibt die Assoziation zwischen genetischer Prädisposition und einer verminderten Insulinempfindlichkeit (Mercado et al. 2002). Diabetes mellitus Typ II kann sich aus einer verminderten Insulinempfindlichkeit entwickeln und hat eine bedeutende erbliche Komponente (Herder 2010). Somit ist das Risiko, an Diabetes mellitus Typ II zu erkranken, für die Tiere mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit erhöht, da diese Tiere eine reduzierte Insulinempfindlichkeit haben (Koch und Britton 2005). Wenn beide Elternteile an Diabetes mellitus Typ II erkrankt sind, ist das Risiko für die direkten Nachkommen für diese Erkrankung deutlich erhöht. Dabei scheint die genetische Prädisposition in Kombination mit einem diabetesbegünstigenden Lebensstil die Entstehung dieser Erkrankung zu fördern (Herder 2010). Da der Lebensstil der HCR und LCR nahezu identisch ist, sollte dieser keinen Einfluss auf die Entstehung der Erkrankung haben.

Bei eineiigen Zwillingen zeigte sich, dass der Diabetes mellitus Typ I beim zweiten Zwilling in etwa 50% der Fälle auftrat. Diabetes mellitus Typ II konnte in etwa 75% der Fälle beim zweiten Zwilling nachgewiesen werden (Schatz 2013). Somit könnte das Risiko, Typ II des Diabetes mellitus zu vererben höher sein. Daher könnte die Population der LCR durch ihre reduzierte Insulinempfindlichkeit ein erhöhtes Risiko haben diese Erkrankung weiter zu vererben.

Um die hyperinsulinäme, euglykämie Klemme durchführen zu können, wurde ein arterieller und ein venöser Zugang durch die Einlage von Kathetern am letzten Trainingstag und einen Tag vor dem Experiment geschaffen. Somit bestand präoperativ eine körperliche Belastung für die Tiere. Es gibt Studien, die besagen, dass vor allem die insulinresistenten Patienten bereits zu Tagesbeginn operiert werden sollten (Cornelius 2017). Damit sollen lange Hypoglykämie-Phasen, welche für ein schlechteres postoperatives Ergebnis sorgen könnten, vermieden werden. Allerdings könnte die Operation inklusive der Narkose am Tag der hyperinsulinämen, euglykämie Klemme einen größeren Einfluss auf den Glukosestoffwechsel der HCR und LCR und somit auf die Messung der Insulinempfindlichkeit haben. Daher wurde in dieser Arbeit das Legen der Katheter am letzten Trainingstag und einen Tag vor der Klemme durchgeführt. So konnten sich die Tiere über Nacht von dem Operationsstress erholen und das Anästhetikum abgebaut werden.

Zur individuellen Steuerung der Narkose wurde das Inhalationsanästhetikum Isofluran verwendet. Allerdings musste beachtet werden, dass je länger die Narkose aufrechterhalten wurde, umso größer der Einfluss der Isoflurannarkose auf den Glukosemetabolismus sein konnte. In der Studie von Maekawa zeigte sich eine Steigerung des Blutzuckerspiegels während einer Isoflurannarkose (Maekawa et al. 1986). Diese Steigerung war abhängig von der Konzentration des Isoflurans. In einer weiteren Studie wurde der Einfluss der verschiedenen Anästhetika Pentobarbital, die Kombination aus Ketamin und Xylaxin und hoch bzw. niedrig dosiertes Isofluran auf den Glukosestoffwechsel überprüft (Sano et al. 2016). Dort zeigte sich, dass die Gabe von Pentobarbital in dem gemessenen Zeitraum am wenigsten zu einer Erhöhung des Blutzuckerspiegels führt. Es nimmt jedoch Einfluss auf den Insulinspiegel und hätte somit langfristig ebenfalls einen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Daher wurde in dieser Arbeit versucht, jegliche Formen von Narkose zu vermeiden bzw. zu reduzieren.

Zur Durchführung der Klemme am wachen Tier wurde sowohl ein venöser als auch ein arterieller Zugang benötigt. In dieser Arbeit wurden die arteriellen Blutproben über einen Katheter aus der Arteria carotis entnommen. Es gibt jedoch auch die Möglichkeit, anstelle aus dem arteriellen Zugang Blutproben aus dem Schwanz der Tiere zu entnehmen. Im Vergleich dieser beiden Methoden zeigte sich jedoch, dass bei den Tieren mit der Blutentnahme aus dem Schwanz erhöhte Katecholaminwerte nachgewiesen werden konnten (Julio E. Ayala 2006). Dies könnte ein Zeichen der Stressreaktion der Tiere sein und Einfluss auf die Messung der Insulinempfindlichkeit haben. Daher wurde in dieser Arbeit die Methode der Blutentnahme aus einem arteriellen Zugang bevorzugt.

Allerdings blieb der arterielle Zugang nicht bei allen Tieren aspirabel. Der Versuch den Zugang über Nacht mit Heparin zu blockieren, reichte nicht aus, die Katheter aspirabel zu halten. Erst die durchgehende Spülung des Katheters mit Kochsalz verhinderte in den meisten Fällen die Thrombosierung des arteriellen Zugangs. Doch während des Experiments reichte auch das nicht mehr aus. Daher wurde in dieser Zeit eine dauerhafte 1:10 Heparin- Spülung verwendet. Ein Grund für die schnelle Thrombosierung ist der höhere Hämatokrit bei Ratten. Durch den höheren zellulären Anteil im Blut kommt es zu einer gesteigerten Viskosität und somit zu einer schnelleren Gerinnung. In einer anderen Arbeit wurde eine ähnliche Operationsmethode beschrieben, um die hyperinsulinäme, euglykämie Klemme am wachen Ratten durchführen zu können (Hughey et al. 2011). Dort wurde jedoch erst am 3. – 5. postoperativen Tag und unter täglicher Kontrolle der Lage der Katheter der Versuch durchgeführt. Während dieser Zeit wurden die Katheter mit

Hilfe von 150 U/ml Heparin geblockt. In dieser Arbeit wurde der Versuch bereits am ersten postoperativen Tag und einen Tag nach dem letzten Laufbandtraining durchgeführt, da die Blockierung des arteriellen Zugangs mit Heparin sich als nicht geeignet für mein Experiment zeigte. Der arterielle Zugang blieb ohne Spülung nicht aspirabel.

Vor Durchführung des Experiments blieben die Tiere 6 Stunden nüchtern. Andere Arbeiten verlängerten diesen Zeitabschnitt auf bis zu 18 Stunden (Ayala 2006). Obwohl der Insulinspiegel bei beiden Gruppen vergleichbar war, konnten Hypoglykämien nachgewiesen werden. Die „traditionelle“ Nüchternheit beinhaltet mindestens 6 Stunden das Vermeiden von Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr. Dabei wird vor allem das Durstgefühl von vielen Probanden als unangenehm empfunden (Breuer et al. 2010). Patienten, welche bis 2 Stunden vor dem Eingriff noch flüssige Kost, wie z.B. Wasser oder Tee, aufnehmen durften, empfanden diese Phase als angenehmer. Studien zeigten, dass bei dieser Form von Nüchternheit keine Nachteile im Vergleich zur „traditionellen“ Form nachweisbar waren (Wrenger et al. 1996). Daher wurde zur Vermeidung einer Stressreaktion die „neue“ Form der Nüchternheit in dieser Arbeit angewandt. Die Tiere erhielten 6 Stunden vor Durchführung des Experimentes keine feste Nahrung mehr. Sie hatten allerdings die Möglichkeit, bis kurz vor Beginn des Experimentes Wasser zu trinken.

Während der Durchführung der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme wirkten die HCR sehr unruhig. Sie waren verglichen mit den LCR aktiver und zeigten aufgestellte Nackenhaare, welches ein Zeichen einer Stressreaktion sein kann. Alle trainierten HCR waren ab der 78. Minute in Narkose. Die LCR hingegen wirkten ruhig. Von dieser Gruppe war ein Tier der Trainingsgruppe ab der 78. Minute in Narkose. Die Studie von Jayasinghe untersuchte den Einfluss von psychischen Stress auf den Stoffwechsel bei Frauen mit unterschiedlicher körperlicher Leistungsfähigkeit (Jayasinghe et al. 2017). Dabei haben die Frauen mit einer höheren körperlichen Leistungsfähigkeit den höheren VO₂max-Wert. Auch die HCR haben einen bis zu 30% höheren Wert der VO₂max im Vergleich zu den LCR (Bye et al. 2008b). Die maximale Sauerstoffaufnahme ist ein Maß der kardio-respiratorischen Fitness (Katzmarzyk 2007) und steht mit der Insulinempfindlichkeit im Zusammenhang. Vor dem Stress-Test zeigten die Frauen mit einer höheren körperlichen Leistungsfähigkeit niedrigere Blutzucker- und Insulinwerte sowie einen niedrigeren HOMA-IR-Wert. Die vitalen Kreislaufparameter, wie z.B. der Blutdruck und die Herzfrequenz, lagen, verglichen mit den Probanden mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit, auf einem niedrigeren Niveau. Der psychische Stress wurde mit Hilfe des TSST (Trier Social Stress Test) ausgelöst. Bei beiden Gruppen stiegen Herzfrequenz und

Blutdruck als Zeichen der Stressreaktion an, wobei sich die Werte nun anglichen. Das deutet darauf hin, dass die Gruppe mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit sensibler und verstärkt auf den Stress-Test reagierte. Ähnlich wie die Frauen mit höherer körperlicher Leistungsfähigkeit reagierten in dieser Arbeit die HCR sensibler auf die Stressreaktion. Daher sind in zukünftigen Arbeiten der Einfluss von Stress und die daraus resultierende Steigerung des Energieverbrauchs bei dem Versuch der hyperinsulinämen, euglykämischen Klemme am wachen Tier zu berücksichtigen. Stress kann eine Cortisolausschüttung induzieren, welche den Glykogenabbau zur Folge hat. Da die HCR verglichen mit den LCR gestresster und aktiver wirkten, ist die hyperinsulinäme, euglykämische Klemme am wachen Tier für diese Gruppe möglicherweise nicht geeignet.

Um den Einfluss der extrinischen körperlichen Leistungsfähigkeit zu erfassen, absolvierten die Tiere ein vierwöchiges Intervalltraining. Vor Beginn des vierwöchigen Trainings wurde ein Kapazitätstest durchgeführt, um einen individuellen Ausgangsstatus bestimmen zu können. Hier zeigte sich, dass die HCR eine fast dreimal weitere Strecke als die LCR zurücklegen konnten.

Nach Bestimmung des Ausgangsstatus wurde das vierwöchige aerobe Ausdauertraining der Tiere begonnen. Durch die Absolvierung des Trainings im aeroben Bereich wird die Lipolyse aktiviert, dagegen wird im anaeroben Bereich während der Energiegewinnung zunehmend Laktat produziert (Weisser et al. 2009). Daher ist die erbrachte Leistung der HCR und LCR im aeroben Bereich verglichen mit dem anaeroben Training bis zu 20 mal effizienter (Jänsch 2001).

Es gibt verschiedene Methoden für die Durchführung von Ausdauertraining. In dieser Arbeit wurde das Laufbandtraining bevorzugt, da es im Gegensatz zu anderen Trainingsmöglichkeiten, z.B. Schwimmtraining, präzise, einheitlich und gut kontrollierbar ist (Wang et al. 2010). Entscheidend bei der Durchführung des Laufbandtrainings ist auch die zu absolvierende Steigung. So zeigte sich kein Trainingseffekt bei den HCR, wenn eine Steigung von nur 15° zu absolvieren war (Lessard et al. 2011). Bei einer Steigerung von 25° reichte der Belastungsstimulus bei Tieren mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit aus, um einen Trainingseffekt zu erreichen. Bei den Tieren mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit spielte der Steigungsgrad keine Rolle (Lessard et al. 2011). Daher wurde in dieser Arbeit das Laufbandtraining mit einer Steigung von 25° durchgeführt.

Bei Ausdauertraining wird zwischen einem kontinuierlichen und einem Intervalltraining unterschieden. In dieser Arbeit wurde das Intervalltraining angewandt, da es in anderen Studien verglichen mit dem kontinuierlichen Training eine stärkere Leistungssteigerung der Probanden aufzeigte (Pokan et al. 2009). Neben der Art des Ausdauertrainings ist auch die Intensität des Trainings entscheidend. So zeigten sich bessere Ergebnisse bei einem intensiven Intervalltraining als bei dem Training mit moderater Intensität (Pokan et al. 2009). Daher absolvierten in dieser Arbeit die Tiere ein aerobes Intervalltraining mit hoher Intensität. Dieses zeigte den größten Effekt auf die körperliche Leistungsfähigkeit und somit auf das kardiovaskuläre Risiko (Elmer et al. 2016) (Wisloff et al. 2001).

Nach dem vierwöchigen aeroben Intervalltraining wurde bei den trainierten Tieren das Körpergewicht bestimmt. Während die HCR zunahmen, verloren die LCR an Körpergewicht. Neben des Gewichtsverlustes zeigte sich in der Studie von Pauly eine Reduktion der Nahrungsaufnahme infolge des körperlichen Trainings (Pauly et al. 2017). Das könnte den Gewichtsverlust beeinflusst haben. Zusätzlich kann der Verlust von Körpergewicht bei Ausdauertraining durch die Aktivierung der Lipolyse und somit Reduktion des Fettgewichtes bedingt sein (Weisser et al. 2009). In dieser Arbeit hatten die trainierten Tiere verglichen mit den untrainierten Tieren ein niedrigeres Ovarfettgewicht. Diese Reduktion könnte die Gewichtsabnahme der LCR erklären. Da die HCR bereits vor Beginn des Trainings einen niedrigeren Fettanteil besaßen, deuten die Ergebnisse darauf hin, dass die Körpergewichtszunahme durch die Zunahme der Muskelmasse bedingt sein könnte. Denn das Gewicht der Muskelmasse wurde zwar durch das Training bei beiden Gruppen erhöht, jedoch nahm bei den HCR das Gewicht mehr zu. Die Anpassung der Muskeln an Ausdauertraining und somit an die funktionelle Mehrbelastung erfolgt durch Hypertrophie der Muskelzellen (Tegtbur et al. 2009). Bei den HCR nahm besonders die Herzmuskelmasse zu. Ähnliche Ergebnisse dieser physiologischen Hypertrophie des Herzmuskels wurden bei männlichen, weißen Laboratoriumsratten in der Arbeit von Hort beschrieben (Hort et al. 1951). In dieser Arbeit zeigte sich zusätzlich eine stärkere Zunahme bei den Ratten mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit als bei den Ratten mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit. Das deutet auf eine sensiblere Reaktion auf das Training der Tiere mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit hin. Ausdauertraining hat jedoch nicht nur die Zunahme der Herzmuskelmasse zur Folge, sondern auch die Zunahme der links-

ventrikulären Wanddicke und der Herzgröße. Diese physiologische linksventrikuläre Hypertrophie führt zur Steigerung des Schlagvolumens und somit auch zur Steigerung der Leistungsfähigkeit (Bahlmann 2015). Somit hatte das vierwöchige Ausdauertraining bei beiden Gruppen nicht nur die Reduktion der Fettmasse zur Folge, sondern auch die Zunahme von Muskelmasse. Jedoch zeigte sich, dass HCR sensibler auf das Training reagierten und somit größere Trainingseffekte aufwiesen.

Während der Durchführung der hyperinsulinämischen, euglykämischen Klemme hatten die trainierten HCR verglichen mit den trainierten LCR eine höhere Glukoseinfusionsrate. Dies deutet auf eine höhere Insulinempfindlichkeit der HCR hin. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in der Arbeit von Dotzert (Dotzert et al. 2016). Hier wurden männliche Sprague-Dawley-Ratten, welche an Diabetes mellitus Typ I erkrankt waren, über 10 Wochen auf einem Laufband trainiert. Durch das Training kam es wie in unserer Studie zu einer gesteigerten Glukoseinfusionsrate. Verglichen mit der Kontrollgruppe ergaben sich keine Unterschiede zu den trainierten Diabetes-Ratten. Das bedeutet, dass das Training die Insulinempfindlichkeit der an Diabetes mellitus Typ I erkrankten Ratten gesteigert hatte, jedoch nicht höher als die Werte der untrainierten, gesunden Ratten war. In meiner Arbeit repräsentierten die Ratten mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit eine Insulinresistenz, welche sich zu der Erkrankung Diabetes mellitus Typ II entwickeln kann. Auch in meinen Ergebnissen zeigte sich, dass das Training den Glukosestoffwechsel der LCR steigern konnte. Die Werte waren jedoch nicht höher als die Werte der Ratten mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit. Somit hatten die HCR einen gesteigerten Stoffwechsel und konnten verglichen mit den LCR mehr Glukose verwerten.

Ein weiterer Hinweis auf die Steigerung der Insulinempfindlichkeit könnte die Erhöhung der Glukoseaufnahme in die Organe sein. Besonders die Aufnahme in die Fett- und Muskelzellen konnte durch das Training gesteigert werden. Dies könnte durch die Zunahme der Dichte der Insulinrezeptoren und des Glukosetransporterproteins GLUT4 an den Zelloberflächen bedingt sein (Tomasits und Haber 2016). Durch die Zunahme der Muskelmasse und die damit verbundene Steigerung des Glukosestoffwechsels könnte bei HCR und LCR die durch Ausdauertraining erhöhte Insulinempfindlichkeit erklären.

Es gibt jedoch auch Populationen, bei denen durch Ausdauertraining keine Steigerung des Glukosestoffwechsels nachgewiesen werden konnte (Sukala et al. 2012). Weder bei arabischen noch bei chinesischen oder polynesischen Populationen führte das Ausdauertraining zur Reduktion des HbA1c-Wertes. Somit kam es bei keiner dieser

Populationen zur Senkung der Hyperglykämien. Zusätzlich hatte das Training bei der arabischen Studiengruppe keine Erhöhung der Glukoseinfusionsrate und somit keine Steigerung der Insulinempfindlichkeit zur Folge. Daher spielen nicht nur genetische, sondern auch kulturelle Einflüsse eine entscheidene Rolle bei der Insulinempfindlichkeit. Dieser Umweltfaktor beeinflusst jedoch nicht die Ergebnisse in dieser Arbeit, da HCR und LCR von derselben Linie abstammen und unter gleichen Lebensbedingungen gehalten wurden.

Abschließend kann man sagen, dass in dieser Arbeit das Training bei beiden Gruppen eine Steigerung der Insulinempfindlichkeit zur Folge hatte. Jedoch zeigen die Werte auch, dass die Ratten mit der höheren intrinsischen körperlichen Leistungsfähigkeit eine gesteigerte Insulinempfindlichkeit haben und verglichen mit den Ratten mit der niedrigen intrinsischen körperlichen Leistungsfähigkeit sensibler auf das Training reagierte.

6 Schlussfolgerung

Die intrinsische körperliche Leistungsfähigkeit ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die Insulinempfindlichkeit. So zeigten die untrainierten Tiere mit hoher körperlicher Leistungsfähigkeit eine höhere Insulinempfindlichkeit als die untrainierten Tiere mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit. Das vierwöchige Intervalltraining verbesserte die Insulinempfindlichkeit sowohl bei Ratten mit hoher als auch mit niedriger körperlicher Leistungsfähigkeit. Bei HCR hatte das Training einen größeren Effekt auf die Insulinempfindlichkeit. Daher weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die intrinsische körperliche Leistungsfähigkeit den Grundstein für die Insulinempfindlichkeit legt. Ausdauertraining kann die Insulinempfindlichkeit verbessern. Es ist jedoch nicht in der Lage, Unterschiede durch genetisch bestimmte körperliche Leistungsfähigkeit auszugleichen.

Meine Ergebnisse zeigen, dass die intrinsische körperliche Leistungsfähigkeit ein wichtiger Einflussfaktor des Glukosestoffwechsels bei insulinresistenten bzw. an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patienten ist. Die Steigerung der extrinsischen körperlichen Leistungsfähigkeit kann die Insulinempfindlichkeit steigern und somit das Risiko für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen senken.

7 Quellen- und Literaturverzeichnis

- A.J.R. van Gestel HT. 2010. Physiotherapie bei chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen. Springer.
- Bjørndal B, Burri L, Staalesen V, Skorve J, Berge RK. 2011. Different adipose depots: their role in the development of metabolic syndrome and mitochondrial response to hypolipidemic agents. *Journal of Obesity*, 2011: 490650.
- Breuer J.-P., Bosse G, Prochnow L, Seifert S, Langelotz C, Wassilew G, Francois-Kettner H, Polze N, Spies C. 2010. Verkürzte präoperative Nüchternheit - Erhebung eines Istzustands nach Analyse von Patienten- und Mitarbeiteraussagen, Aachen: Springer
- Bye A, Langaas M, Hoydal MA, Kemi OJ, Heinrich G, Koch LG, Britton SL, Najjar SM, Ellingsen O, Wisloff U. 2008a. Aerobic capacity-dependent differences in cardiac gene expression. *Physiol Genomics*, 33 (1):100-109.
- Bye A, Hoydal MA, Catalucci D, Langaas M, Kemi OJ, Beisvag V, Koch LG, Britton SL, Ellingsen O, Wisloff U. 2008b. Gene expression profiling of skeletal muscle in exercise-trained and sedentary rats with inborn high and low VO₂max. *Physiol Genomics*, 35 (3):213-221.
- Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, Mikus CR, Myers V, Nauta M, Rodarte RQ, Sparks L, Thompson A, Earnest CP. 2010. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*, 304 (20):2253-2262.
- Cornelius BW. 2017. Patients With Type 2 Diabetes: Anesthetic Management in the Ambulatory Setting: Part 2: Pharmacology and Guidelines for Perioperative Management. *Anesth Prog*, 64 (1):39-44.
- Dotzert MS, Murray MR, McDonald MW, Olver TD, Velenosi TJ, Hennop A, Noble EG, Urquhart BL, Melling CW. 2016. Metabolomic Response of Skeletal Muscle to Aerobic Exercise Training in Insulin Resistant Type 1 Diabetic Rats. *Sci Rep*, 6:26379.
- Edda Bahlmann KHK, Christoph A. Nienaber. 2015. Sportlerherz oder hypertrophe Kardiomyopathie? . *Dtsch med Wochenschr*.
- Elmer DJ, Laird RH, Barberio MD, Pascoe DD. 2016. Inflammatory, lipid, and body composition responses to interval training or moderate aerobic training. *Eur J Appl Physiol*, 116 (3):601-609.
- Herder C. 2010. Genetische Studien zum Typ-2-Diabetes. *Der Diabetologe*, 6 (3): 203-209.
- Herold G. 2014. Innere Medizin. Köln: Herold, 719- 741

- Hort W. 1951. Morphologische und physiologische Untersuchungen an Ratten während eines Lauftrainings und nach dem Training. . Virchows Archly
- Hughey CC, Hittel DS, Johnsen VL, Shearer J. 2011. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp in the conscious rat. *J Vis Exp*, (48).
- Jänsch M. 2001. Arten der Ausdauer, sowie Methoden und Mittel des Ausdauertrainings. GRIN.
- Jayasinghe SU, Torres SJ, Hussein M, Fraser SF, Lambert GW, Turner AI. 2017. Fitter Women Did Not Have Attenuated Hemodynamic Responses to Psychological Stress Compared with Age-Matched Women with Lower Levels of Fitness. *PLoS One*, 12 (1):e0169746.
- Johannsen NM, Swift DL, Lavie CJ, Earnest CP, Blair SN, Church TS. 2016. Combined Aerobic and Resistance Training Effects on Glucose Homeostasis, Fitness, and Other Major Health Indices: A Review of Current Guidelines. *Sports Med*, 46 (12):1809-1818.
- Julio E. Ayala DPB, Owen P. McGuinness and David H. Wasserman. 2006. Considerations in the Design of Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamps in the Conscious Mouse. *Diabetes*
- Kanamori H. Takemura G. Maruyama R. Goto K. Tsujimoto A. Ogino A. Li L. Kawamura I. Takeyama T. Kawaguchi T. Nagashima K. Fujiwara T. Fujiwara H. Seishima M. Minatoguchi S, 2009 Functional Significance and Morphological Characterization of Starvation-Induced Autophagy in the Adult Heart. *The American Journal of Pathology*, 7: 1705-1714.
- Katzmarzyk P T CCL, Gauvin L. 2007. Für Sie gelesen - Heft 3/07. *Der Diabetologe*, 3 (3):233-240.
- Knabl J. 2011. Fetale Programmierung und Adipositas. Stuttgart, ALLEMAGNE: Thieme.
- Knechtle B. 2002. Aktuelle Sportphysiologie - Leistung und Ernährung im Sport. Karger.
- Koch LG, Britton SL. 2005. Divergent selection for aerobic capacity in rats as a model for complex disease. *Integr Comp Biol*, 45 (3):405-415.
- Lee S, Muniyappa R, Yan X, Chen H, Yue LQ, Hong EG, Kim JK, Quon MJ. 2008. Comparison between surrogate indexes of insulin sensitivity and resistance and hyperinsulinemic euglycemic clamp estimates in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294 (2):E261-270.
- Lessard SJ, Rivas DA, Stephenson EJ, Yaspelkis BB, Koch LG, Britton SL, Hawley JA. 2011. Exercise training reverses impaired skeletal muscle metabolism induced by artificial selection for low aerobic capacity. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 300(1):R175-82.

- Lundby C, Montero D, Joyner M. 2016. Biology of VO₂ max: looking under the physiology lamp. *Acta Physiol (Oxf)*.
- Maekawa T, Tommasino C, Shapiro HM, Keifer-Goodman J, Kohlenberger RW. 1986. Local cerebral blood flow and glucose utilization during isoflurane anesthesia in the rat. *Anesthesiology*, 65 (2):144-151.
- Mercado MM, McLenithan JC, Silver KD, Shuldiner AR. 2002. Genetics of insulin resistance. *Curr Diab Rep*, 2 (1):83-95.
- Müller-Esterl W, Hrsg. 2011. *Biochemie - Eine Einführung für Mediziner und Naturwissenschaftler*. Zweite Aufl. Frankfurt am Main: Spektrum Akademischer Verlag.
- Netter FH. 2014. *Innere Medizin*. Zweite Aufl. Stuttgart: Thieme, 396- 403
- Pauly M, Assense A, Rondon A, Thomas A, Dubouchaud H, Freyssenet D, Benoit H, Castells J, Flore P. 2017. High intensity aerobic exercise training improves chronic intermittent hypoxia-induced insulin resistance without basal autophagy modulation. *Sci Rep*, 7:43663.
- Peters H. 2014. Wie krank sind wir wirklich? - Erstmals liegen verlässliche Daten zu Mehrfacherkrankungen im Alter vor. *Gesundheitsforschung-BmBF*.
- Rochus Pokan WB, Harald Gabriel, Peter Hofmann, Evelyn Kunschitz, Karl Mayr, Günther Samitz, Karin Schindler, Manfred Wonisch. 2009. *Kompendium der kardiologischen Prävention und Rehabilitation*. Springer.
- Saengsirisuwan V, Perez FR, Kinnick TR, Henriksen EJ. 2002. Effects of exercise training and antioxidant R-ALA on glucose transport in insulin-sensitive rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985), 92 (1):50-58.
- Sano Y, Ito S, Yoneda M, Nagasawa K, Matsuura N, Yamada Y, Uchinaka A, Bando YK, Murohara T, Nagata K. 2016. Effects of various types of anesthesia on hemodynamics, cardiac function, and glucose and lipid metabolism in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 311 (6):H1360-H1366.
- Schatz H. 2013. Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. In: Petrak F, Herpertz S, Hrsg. *Psychodiabetologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 13-17.
- Sieljacks P, Thams L, Nellesmann B, Larsen MS, Vissing K, Christensen B. 2016. Comparative Effects of Aerobic Training and Erythropoietin on Oxygen Uptake in Untrained Humans. *J Strength Cond Res*, 30 (8):2307-2317.
- Sukala WR, Page R, Cheema BS. 2012. Exercise training in high-risk ethnic populations with type 2 diabetes: a systematic review of clinical trials. *Diabetes Res Clin Pract*, 97 (2):206-216.

- Swallow JG, Wroblewska AK, Waters RP, Renner KJ, Britton SL, Koch LG. 2010. Phenotypic and evolutionary plasticity of body composition in rats selectively bred for high endurance capacity. *J Appl Physiol* (1985), 109 (3):778-785.
- Tegtbur U, Busse MW, Kubis HP. 2009. [Exercise and cellular adaptation of muscle]. *Unfallchirurg*, 112 (4):365-372.
- Tomasits J, Haber P. 2016. Bedeutung des Ausdauertrainings bei Erkrankungen. *Leistungsphysiologie: Lehrbuch für Sport- und Physiotherapeuten und Trainer*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 21-28.
- Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ. 2010. Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Physiological research*, 59(5):633-44.
- Weisser B, Preuss M, Predel HG. 2009. [Physical activity for prevention and therapy of internal diseases in the elderly]. *Med Klin (Munich)*, 104 (4):296-302.
- Wisloff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen O. 2001. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO₂(max) and cardiac hypertrophy. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*, 280(3):H1301-10.
- Wrenger K, Puchstein C. 1996. Ist das traditionelle Nüchternheitsgebot noch sinnvoll?. *Anästhesiol. Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 250-254.

8 Anhang

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass

- mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,
- ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
- mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. Torsten Doerst und Dr. rer. nat. Michael Schwarzer
- die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
- ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
- ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Unterschrift des Verfassers

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den nachstehenden Personen entgegen bringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift niemals zustande gekommen wäre:

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Professor Dr. Doenst und meinem Betreuer Herr Dr. Schwarzer für die ehrliche und offene Kritik. Diese war für mich eine große Unterstützung. Außerdem möchte ich mich auch bei dem gesamten Team der Forschungsgruppe der Herz-/Thoraxchirurgie bedanken, welches mir jederzeit hilfsbereit zur Seite stand.

Das gilt natürlich auch für meine Eltern, Christof und Annette Clanzett, die mich stets bestärkt haben, wenn ich an mir gezweifelt habe. Sie haben mir die ganze Zeit den Rücken frei gehalten. Daher widme ich ihnen diese Arbeit.